

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

MARIA ERISLÂNDIA NASCIMENTO OLIVEIRA

ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Juazeiro do Norte- CE
2021

MARIA ERISLÂNDIA NASCIMENTO OLIVEIRA

ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso–Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Esp. Francisco Yhan Pinto Bezerra.

MARIA ERISLÂNDIA NASCIMENTO OLIVEIRA

ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso–Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Esp. Francisco Yhan Pinto Bezerra.

Data de aprovação: 25/ 06/ 2021

BANCA EXAMINADORA

Profº Esp. Francisco Yhan Pinto Bezerra
Orientador

Profª Ma. Raíra Justino Oliveira Costa
Examinador 1

Profº Esp. Wenderson Pinheiro de Lima
Examinador 2

ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Maria Erislândia Nascimento Oliveira¹; Francisco Yhan Pinto Bezerra²

RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura integrativa sobre a esclerose múltipla. O trabalho trata-se de uma pesquisa de levantamento bibliográfico com caráter exploratório e qualitativo, desenvolvido a partir da busca e leitura de livros e artigos científicos a partir do ano 2000, nas principais bases de dados: Google acadêmico, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), ERIC (*Educational Resources Information Center*), Science.gov e ScienceResearch.com. Os critérios para a escolha das publicações foram a apresentação das palavras-chave sistema nervoso central, desmielinização, fisiopatologia, sintomas e diagnóstico nos idiomas português e inglês, no título e no resumo e retratarem a temática. Destoaram aos critérios de buscas publicações que fugiram ao referido tema. A Esclerose Múltipla é uma doença auto imune neurológica, que apresenta sinais e sintomas como alterações cognitivas, sensitivas e motoras. A Ressonância Magnética, a análise do Líquido Cefalorraquidiano, os critérios de McDonald associados a clínica do paciente e exames físicos, são exames capazes de oferecer um diagnóstico fidedigno possibilitando uma variedade de tratamentos. Quando se trata do aspecto fisiopatológico os trabalhos não são conclusivos e deixam dúvidas, diante disso se faz necessário a realização de mais estudos para investigação desse ponto específico afim de sanar esse déficit de produções acadêmicas e consequentemente enriquecer a literatura e facilitar sua compreensão.

Palavras-chave: Sistema Nervoso Central. Desmielinização. Fisiopatologia. Sintomas. Diagnóstico.

MULTIPLE SCLEROSIS: A INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT

The present work aims to carry out an integrative literature review on multiple sclerosis. The work is a bibliographic survey research with exploratory and qualitative character, developed from the search and reading of books and scientific articles from the year 2000, in the main databases: Academic Google, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), ERIC (*Educational Resources Information Center*), Science.gov and ScienceResearch.com. The criteria for choosing the publications were the presentation of the keywords central nervous system, demyelination, pathophysiology, symptoms and diagnosis in Portuguese and English, in the title and abstract and portraying the theme. Publications that did not meet the above mentioned topic differed from the search criteria. Multiple Sclerosis is an autoimmune neurological disease that presents signs and symptoms such as cognitive, sensory and motor alterations. Magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid analysis, McDonald criteria associated with the patient's clinic and physical exams are exams capable of offering a reliable diagnosis, enabling a variety of treatments. When it comes to the pathophysiological aspect, the works are not conclusive and leave doubts, in view of this, it is necessary to carry out more studies to investigate this specific point in order to remedy this deficit in academic production and consequently enrich the literature and facilitate its understanding.

Keywords: Central Nervous System. Demyelination. Pathophysiology. Symptoms. Diagnosis

¹Discente do curso de Biomedicina. erisnascimento@hotmail.com. Centro Universitário Leão Sampaio.

²Docente do curso de Biomedicina. yhanbezerra@leaosampaio.edu.br. Centro Universitário Leão Sampaio.

1 INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença desmielinizante de natureza inflamatória, crônica e progressiva que afeta comumente adultos jovens. Esta é uma doença autoimune onde as células T ativadas cruzam a Barreira Hematoencefálica (BHE) desencadeando uma resposta inflamatória, porém, os principais mecanismos responsáveis pela iniciação da doença ainda são desconhecidos (MACHADO et al., 2012; MARÍN et al., 2014).

Existem quatro tipos clinicamente definidos de EM: Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR) sendo esse tipo a mais comum, Esclerose Múltipla Progressiva Secundária (EMPS), Esclerose Múltipla Progressiva Primária (EMPP) e Esclerose Múltipla Progressiva Recorrente (EMPR). As formas clínicas são importantes para definição de conduta e prognóstico. É importante ressaltar que uma forma pode evoluir para outra e sua classificação se dá de acordo com a frequência de surtos (CONFAVREUX et al., 2000; OKSENBERG et al., 2008).

Os sintomas da EM dependem da área do Sistema Nervoso Central (SNC) em que a mielina é danificada, estas lesões causam sinais e sintomas neurológicos intermitentes que, com a evolução da doença, podem agravar-se progressivamente. Em geral, ocorrem alterações visuais, motoras e sensitivas (MINGUETTI, 2001).

O diagnóstico é principalmente clínico através da anamnese e do exame físico. A evolução dos exames de imagem tem aumentado a capacidade de chegar a um diagnóstico fidedigno, como exemplo temos exames como a Ressonância Magnética (RM), que é crucial para a descoberta precoce da doença. A análise do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) também auxilia na confirmação do diagnóstico. Outro método utilizado para diagnóstico são os critérios de McDonald, que baseiam-se no princípio que as lesões do SNC devem cumprir com a disseminação no espaço e no tempo (BERTOTTI; LENZI; PORTES, 2011; MCDONALD et al., 2001).

O tratamento é realizado por meio de diversos medicamentos, alguns são imunomoduladores, imunossupressores e imunoterápicos, desenvolvidos com o objetivo de reduzir os surtos, sintomas e retardar a progressão da doença, permitindo ao paciente uma vida quase normal (MOREIRA et al., 2012).

É uma doença que requer mais pesquisas, pois a sua etiologia ainda não está definida. Dessa forma é importante discutir sobre a esclerose múltipla para facilitar sua compreensão e servir como base para futuros estudos e para o meio acadêmico.

Foram utilizados como descritores para as buscas as palavras-chaves: sistema nervoso

central, desmielinização, fisiopatologia, sintomas e diagnóstico, pesquisadas separadamente. Os critérios para a escolha das publicações foi a apresentação das palavras-chaves no título e/ou no seu resumo, e retratarem a temática, nos idiomas português e inglês.

A busca pela bibliografia foi realizada através da procura de livros e artigos científicos a partir do ano 2000, nas bases de dados: Google acadêmico, SciELO(*Scientific Electronic Library Online*), ERIC (*Educational Resources Information Center*), Science.gov e ScienceResearch.com. O estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre a Esclerose Múltipla.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA

2.1.1 Fisiopatologia

As características clínicas e patológicas da EM, foram descritas há mais de um século. A primeira descrição clínica data do século XIV, foi o caso de uma freira alemã de 16 anos de idade, Lidwina Van Schiedam, ela apresentava paralisia nas pernas e braço direito, paralisia facial, perda bilateral da visão, alterações sensitivas e dificuldade na deglutição (MEDAER, 1979).

Os primeiros relatos clínicos patológicos da EM são atribuídos a Cruveilhier e a Carswell. Jean Cruveilhier fez a primeira descrição clínico-patológica da EM, professor de anatomia da Faculdade de Medicina de Paris, publicou suas primeiras descrições no segundo volume do *Anatomie pathologique du corps humain*. Robert Carswell, estudante de medicina na Escócia e Paris, apresentou a primeira ilustração da EM, pintou e descreveu cortes de tecidos normais e anormais que foram publicados no *Pathological anatomy: illustrations of the elementary forms of disease* (CARSWELL, 1838; CRUVEILHIER, 1842).

As características inflamatórias da EM são detectadas a partir da presença de um infiltrado de linfócitos, macrófagos e plasmócitos no tecido cerebral, levando a formação de placas ativas constituídas por infiltrado perivascular e parenquimatoso de macrófagos. Esse infiltrado que atravessa a BHE leva processos inflamatórios e danosos ao SNC (GELLER; SHEINBERG, 2015).

As principais áreas afetadas são: o nervo óptico, a medula cervical, o tronco cerebral e a substância branca periventricular. A razão dessa preferência não é clara. No entanto, pode

estar relacionado à distribuição dos vasos sanguíneos, que permite maiores concentrações de citocinas e células inflamatórias nessas áreas (ERRANTE; FERRAZ; RODRIGUES, 2016).

Apesar da sua etiologia permanecer ainda desconhecida, a teoria que reúne mais sentido propõe que em indivíduos geneticamente predispostos e com uma tolerância imunológica anormal, alguns fatores ambientais desregulam o sistema imune, quando esses fatores se apresentam nesse indivíduo ele passa a desenvolver os sintomas desencadeando a patologia (STADELMANN, 2011).

A nível ambiental, o baixo teor de vitamina D está associado a um risco aumentado de EM. A verificação de que a própria vitamina D tem propriedades imunomoduladoras também apóia essa observação. O nível sérico de vitamina D da maioria dos pacientes com EM é relativamente menor do que o normal e diminuirá com o tempo (WINGERCHUK, 2011).

A conexão entre a vitamina D e as células básicas do sistema imunológico desempenha um papel muito importante na autoimunidade, especialmente na EM. A vitamina D tem propriedades anti-infecciosas, anti-inflamatórias, imunomoduladoras e antiproliferativas e atua como neurotransmissor em doenças autoimunes. Macrófagos, linfócitos B e células T ativadas contêm receptores de vitamina D, portanto, esta vitamina desempenha um papel importante na sua ativação e inibição da produção de citocinas inflamatórias, produzindo efeitos anti-inflamatórios (MIKAELOFF et al., 2007; PIERROT; SOUBERBIELE, 2010).

Do ponto de vista genético, o risco de desenvolver EM é de 10 a 20% maior, para indivíduos que apresentam histórico familiar. A associação genética com EM foi encontrada ao nível do MHC (*Major Histocompatibility Complex*), principalmente MHC classe II, e os haplótipos mais comuns são HLA-DRB1 e HLA-DRB2. O MHC é um grupo de genes relacionados à resposta imune, que codificam proteínas expressas na superfície de vários tipos de células. Essas moléculas são chamadas de antígenos leucocitários humanos (HLA) e participam do reconhecimento de antígenos pelos linfócitos T (KAKALACHEVA; LÜNEMANN, 2011; RAMAGOPALAN et al., 2009).

Ainda relacionado ao MHC, o alelo HLA-DR2 no cromossomo 6p21 está relacionado à EM, principalmente em pessoas caucasianas. Outra base da influência genética na EM está relacionada ao receptor do gene IL-7 (Interleucina). IL-7 é um importante fator de crescimento para células T e B e demonstrou aumentar a proliferação celular e a capacidade de resposta aos antígenos de mielina (NESSLER; BRÜCK, 2010).

Estudos indicam que a doença se inicia com células TCD4⁺ (Linfócito T helper), TH1 e TH17 (T helper). As células TH1 secretam Interferon (IFN) essa ação faz com que os

macrófagos e as micróglia sejam ativadas resultando na expressão das moléculas de MHC II, consequentemente levando à ativação do complemento que é induzido pelo T citotóxico e linfócitos B produtores de anti-corpos anti-mielina (HEMMER; ARCHELOS; HARTUNG, 2002; KUMAR et al., 2010).

Por outro lado, as células TH17 são grandes recrutadoras de neutrófilos e monócitos, secretando citocinas pró-inflamatórias, como a IL-17 e IL-22. IL-17 estimula a produção de citocinas como IL-6, que promove a maturação e ativação de neutrófilos, maturação de macrófagos e diferenciação de linfócitos T citotóxicos e a IL-8 descrita como um potente quimiotático e ativador de neutrófilos com liberação quase que imediata. IL-22 induz a síntese de reagentes de fase aguda (LIN; CALVANO; LOWRY, 2000).

Enquanto TH2 promove a produção de IL-10 que é um inibidor de macrófagos e células dendríticas ativadas, inibe a expressão de moléculas de MHC II e de IL-5 ativador de eosinófilo e mastócitos, as quais são responsáveis pela proteção contra patógenos extra celulares, por meio da resposta humoral (KUMAR et al., 2010; STEINMAN, 2007).

A desmielinização da substância branca periventricular pode ser resultante da concentração de lesões nestas áreas, essas estão diretamente relacionadas à liberação de mediadores inflamatórios, como TNF- α (Fator de Necrose tumoral-alfa), IL-1 β e proteínas plasmáticas (BRANDÃO, 2009).

2.1.2 Manifestações clínicas

A perda da mielina causada pela resposta imunológica leva a diversas interferências no SNC, já que é responsável por facilitar o impulso nervoso no seu percurso aos neurônios, fazendo com que as intervenções nesses impulsos elétricos causem diversos sintomas (ABEM, 2016).

Os sintomas não precisam ter relação com a dificuldade de funcionamento da substância branca no SNC e não são relatados sintomas específicos para a patologia. A ocorrência de um surto corresponde às características clínicas mais típicas da EM. Um surto refere-se ao aparecimento agudo ou subagudo de sinais e sintomas neurológicos, não relacionado a febre ou infecção, durando pelo menos 24 horas (MENDES, 2007).

Existem 4 tipos de EM definidas e caracterizada pela ocorrência dos surtos:

- Esclerose Múltipla Recorrente Remitente (EMRR), é a mais comum, afeta 85% dos indivíduos, tem um surto repentino, que pode durar 24 horas a vários dias, seus sintomas surgem e desaparecem sempre com recuperação completa.

- Esclerose Múltipla Progressiva Primária (EMPP), 10% dos casos, tem se caracterizado por doença progressiva desde o início, embora sua evolução seja lenta, os indivíduos apresentam um período de leve melhora durante o processo de evolução, mas a recuperação é incompleta, com acúmulo progressivo de sintomas (CICCARELLI et al., 2014).

- Esclerose Múltipla Progressiva Secundária (EMPS), esta é a forma mais incapacitante e é a evolução da forma EMRR, seguidas de progressão das deficiências, o tratamento pode vir a não dar resultados e é comum em pacientes que sofreram os primeiros sintomas após os 40 anos de idade.

- Esclerose Múltipla Progressiva Recorrente (EMPR), afeta 5%, desde o início, também se caracterizou por doença progressiva, porém intercalada por surtos extremos, independentemente de recuperação total. Neste caso, sempre que há um surto a doença progride (FREITAS; AGUIAR, 2012; OLIVEIRA et al., 2007).

Esses surtos persistem alguns dias há algumas semanas, seguidos por um período de remissão, durante o qual o paciente se recupera parcialmente ou completamente. As manifestações clínicas aparecem de acordo com a área do cérebro afetada, tamanho e da duração das lesões ou a progressão da doença, sendo os sintomas mais habituais a fadiga, declínio cognitivo, sensibilidade ao calor e alterações na força muscular (COMPSTON, 2004).

A fadiga é relatada como um sentimento avassalador de cansaço, seja físico ou mental, que acaba prejudicando a vida cotidiana dos afetados, desde atividades diárias, até o âmbito profissional, social e familiar. Esse sintoma também pode ser confundida com a depressão ou fraqueza muscular. Ela pode aparecer antes do surto ou pode ser crônica e continuar a aparecer durante toda a doença. O exercício físico controlado e moderado é uma forma de reduzir os efeitos da fadiga (COMI et al., 2001; MENDES, 2007; JOHNSON et al., 2004).

Cerca de 50% dos pacientes apresentam declínio cognitivo, podendo afetar drasticamente a vida cotidiana do indivíduo. A memória é uma das funções cognitivas afetadas em pacientes com EM que pode dificultar em tarefas que envolvem memória de trabalho e na aquisição de novas informações (SANTOS; SILVA; RIBAS, 2017).

Independentemente da classificação do tipo de EM, conforme a doença progride, as fibras nervosas são destruídas na região do trato cortical da medula espinhal que são responsáveis pelos movimentos voluntários, o que leva a um declínio na capacidade atlética pessoal, afeta diretamente a força muscular, agilidade, coordenação de movimentos, equilíbrio e flexibilidade, habilidades funcionais básicas que permitem aos indivíduos desempenhar suas atividades diárias independentes. A capacidade funcional prejudicada cria dificuldades para os

portadores, como se esquivar de obstáculos, pessoas e móveis rapidamente (GUERREIRO et al., 2019).

As causas da sensibilidade ao calor parecem ser multifacetadas, incluindo o próprio aumento da temperatura corporal, mudanças no sistema circulatório e concentração de substâncias fluidas corporais. Em muitos casos, é necessário cuidado especial para evitar o aumento excessivo da temperatura corporal. A temperatura corporal elevada pode causar níveis instáveis de condução nervosa e dor no corpo, mas também pode levar a um declínio da função motora e trazer consequências graves, como quedas acidentais nos portadores (COUTINHO; CARVALHO, 2020; KLINGBEIL; BAER; WILSON, 2004).

As alterações na força do sistema muscular são provenientes da desmielinização, permitindo a diminuição da capacidade de conduzir impulsos nervosos. Conforme ocorre a evolução da doença, o portador da EM se encontra totalmente dependente devido a perda ou redução gradativa das fibras musculares. Em função da perda da força muscular os membros podem sofrer atrofia devido ao desuso (LAMBERT; ARCHER; EVANS, 2001; THOUMIE; MEVELLEC, 2002).

Além dos sinais clínicos citados o portador de EM ainda pode apresentar alterações visuais, ocorrendo a perda temporária da visão, a diplopia e a motilidade ocular com desalinhamento dos olhos podendo chegar a ter movimentos involuntários. A espasticidade é uma manifestação clínica em portadores com EM, é caracterizada como uma desordem motora, se manifestando como uma rigidez e uma ampla gama de espasmos musculares involuntários, pode ocorrer em qualquer um dos membros, sendo muito comum nas pernas (SACCANI et al., 2020; SOUZA et al., 2017).

Alguns outros sintomas menos frequentes também podem aparecer com a evolução da doença e se tornarem comuns aos paciente, são eles: disartria, voz trêmula, disfagia, ansiedade, transtornos de humor, irritabilidade, retenção de urina, constipação, tremor, tontura, câibras, disfunção erétil e diminuição da lubrificação vaginal em mulheres (ANEM, 2014; MAIA; VIEGAS; AMARAL, 2008).

2.1.3 Diagnóstico

No decorrer dos anos o diagnóstico clínico da EM foi baseado apenas na história clínica e nos exames físicos, não há exame laboratorial isolado que a comprova, mas deve ser realizado alguns testes laboratoriais como testes anti-HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) e dosagem de Vitamina B12, para descartar

outras doenças semelhantes à EM. A falta de conhecimento na fisiopatologia da doença, de achados patognomônicos, os sinais e sintomas parecidos com outras doenças do sistema nervoso central dificulta mais ainda o diagnóstico (SANTOS, 2017).

O surgimento de novas técnicas e o avanço de técnicas já existentes como a RM, um dos métodos de diagnóstico por imagem considerado padrão ouro, análise do LCR e o do potencial evocado (ANDRADE et al., 2007; NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY, 2018).

A análise do LCR de pacientes com EM pode determinar as propriedades inflamatórias e imunológicas da doença do SNC. Também ajuda a distinguir a EM de outras doenças, como neurosífilis, infecção por HTLV (*Human T-cell Lymphotropic Virus*) I/ II, doença de Lyme, entre outras. Em aproximadamente 40% dos pacientes com EM, a proteína total no LCR está elevada, esse aumento é de grande importância para o diagnóstico, pois comprova a disfunção da barreira hematoencefálica (MACIEL et al., 2002; BRASIL, 2010).

Outra avaliação que pode compor a investigação diagnóstica é o potencial evocado, é um teste que provoca um estímulo externo no paciente por meio de eletrodos para produzir uma resposta cerebral. O estímulo pode ser visual, auditivo, cognitivo, somatossensorial ou motor, dependendo de qual parte do corpo precisa ser examinada (GIAMPAOLO et al., 2013).

As investigações devem ser cautelosas para que possam descartar outras doenças clínicas e neurológicas, muitas patologias podem se assemelhar à EM. O método para identificar é dividido em duas etapas: são notificados dois ou mais surtos, cada surto dura em torno de 24 horas e o intervalo pode ser inferior a um mês, quando o defeito é crônico progressivo dura pelo menos seis meses. Portanto, o exame neurológico pode confirmar a presença de sintomas e descartar outras causas identificáveis (SULLIVAN; SCHMITZ, 2004).

Para avaliar a incapacidade neurológica da EM pode ser usada a escala do estado de incapacidade de Kurtzke, Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS). Essa escala é baseada em oito sistemas funcionais que são: visual, piramidal, sensorial, cerebelar, esfinteriano, cerebral, tronco encefálico e na capacidade de locomoção, entre outros (BERTOTTI; LENZI; PORTES, 2011).

Um outro método muito importante para diagnóstico é representado pelos critérios de McDonald que correlaciona surtos e lesões. Em abril de 2001, um painel internacional em cooperação com a *National Multiple Sclerosis Society (NMSS)* recomendou que os critérios diagnósticos para EM fossem revisados e o uso de termos usados anteriormente, como

"clínicamente definitivo" e "provável EM", fossem substituídos por, diagnóstico de “EM”, “provável EM” ou “não EM” . Os critérios receberam o nome do neurologista W. Ian McDonald. A revisão é baseada em disseminação no espaço que é ocupar diferentes partes do SNC e no tempo onde ocorre o desenvolvimento ou aparecimento de novas lesões no SNC ao longo do tempo, avanços na tecnologia de ressonância magnética que facilita o diagnóstico da EM em pacientes com sinais e sintomas sugestivos da presença da doença (MCDONALD et al., 2001; POLMAN et al., 2005).

O papel da RM na detecção da EM é de permitir a visualização detalhadamente da lesão. Sendo que quando existe uma situação instalada de EM torna-se possível a observação de lesões de substância branca onde estão as bainhas de mielina, essas lesões por vezes se apresentarão realçadas pelo contraste utilizado na RM (POLMAN et al., 2011).

Em relação ao uso de contraste, o gadolínio é o marcador mais exato de atividade inflamatória desmielinizante *in vivo*, o que é muito importante quando usado no início da doença, que é quando há influência do substrato inflamatório (ALI; BUCKLE, 2009).

Imagem 1- A: RM sem contraste no cérebro / B: RM com contraste no cérebro e na ponta da seta uma pequena placa desmielinizante.

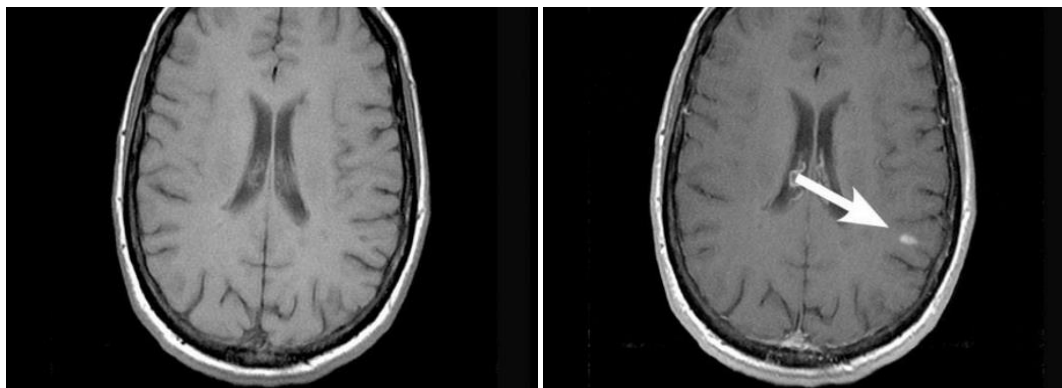


Imagem A

Imagem B

Fonte: MONTALBAN et al., 2010.

2.1.4 Tratamento farmacológico

A EM é uma doença da qual ainda não se tem cura, mas existem várias opções de tratamentos, geralmente inclui o uso de glicocorticóides, imunomoduladores e imunossupressores, entre outros, que são capazes de retardar, mas não interromper sua progressão e do aparecimento de novas lesões cerebrais, buscando reduzir a inflamação e os surtos causados pela doença (LIMMROTH et al., 2007).

Metilprednisolona (MP) em altas doses é o tratamento antiinflamatório mais eficaz usado para controlar surtos agudos causados pela doença, este tratamento é conhecido como pulsoterapia, a administração é feita por via intravenosa que ocorre durante um curto período, três a cinco dias empregada em monoterapia. Os imunomoduladores mais utilizados são: Interferon-beta 1b (Betaferon®), Interferon-beta 1a (Avonex® e Rebif®) e Acetato de glatirâmero (Copaxone®). O seu uso é indicado para pacientes com EMRR e EMSP (Quadro1) (BOSTER et al., 2011).

Quadro1: Principais medicamentos imunomoduladores e imunossupressores.

MEDICAMENTO	ORIGEM	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	PRINCIPAIS REAÇÕES ADVERSAS
Interferon-beta 1b (Betaferon®)	Produzido em E. Coli.	Imunomodulador e antiviral.	Diariamente por via subcutânea.	Sintomas gripais, depressão.
Interferon-beta 1a (Avonex®)	Recombinante glicosilado.	Imunomodulador e antiviral.	1x por semana intramuscular.	Sintomas gripais, fraqueza.
Interferon-beta 1a (Rebif®)	Recombinante glicosilado.	Imunomodulador e antiviral.	3x na semana por via subcutânea.	Sintomas gripais, fraqueza.
Acetato de glatirâmero (Copaxone®)	Tetrapeptídeo sintético.	Estímulo das células T supressoras	Diariamente por via subcutânea.	Sintomas gripais, fraqueza.
Natalizumab (Tysabri®)	Anticorpo monoclonal recombinante.	Evitam a entrada de linfócitos no SNC.	Infusão intravenosa de 4 em 4 semanas.	Tonturas, náuseas, urticária e morte.
Fingolimod (Gilenia®)	Derivado da miriocina um metabólito do fungo <i>Isaria sinclairii</i> .	Bloqueia a saída dos linfócitos do seu local de origem.	Primeira terapêutica oral para o Tratamento de EM.	Bradicardia e aumento da pressão arterial.
Teriflunomida (Aubagio®)	Usada no tratamento de artrite reumatoide.	Reduz a inflamação atuando sobre as células do sistema imune.	Oral uma vez ao dia.	Infecção das vias respiratórias superiores.
Fumarato de dimetilo (Tecfidera®)	Tratamento de Psoríase.	Atua no stress Oxidativo.	Via oral duas vezes por dia.	Rubor e distúrbios gastrointestinais

Ocrelizumabe (Ocrevus®)	Anticorpo monoclonal	Anti CD20.	Infusão intravenosa a cada 6 Semanas.	Infecções graves e até fatais.
-------------------------	----------------------	------------	---------------------------------------	--------------------------------

Fonte: ERRANTE; FERRAZ; RODRIGUES, 2016, p. 109 e 110.

O IFN- β -1b (Betaferon®) foi o primeiro medicamento liberado para o tratamento da doença. Em seguida, foram lançados dois outros medicamentos: IFN- β -1a (Avonex®) e IFN- β -1a (Rebif®), que são mais eficazes do que IFN- β -1b (Betaferon®). IFN- β pode inibir a proliferação de linfócitos T e diminuir a produção de IFN- γ , expressão de moléculas de adesão, reduzindo a entrada de linfócitos T no SNC. Interferon- β também reduz a síntese de citocinas TH1 e TH17 (GOBBI et al., 2013; PATTI et al., 2006).

O Acetato de glatirâmero (Copaxone®) é composto por um grupo de peptídeos sintéticos (alanina, ácido glutâmico, lisina e tirosina), tem uma variedade de mecanismos para alterar a expressão da doenças, pode induzir resposta TH2 e a secreção de neurotrofina, que têm efeito neuroprotetor e produzem células T inibitórias. Pode ser indicado como um substituto para o tratamento de EM quando o interferon falha (CARAMONA et al., 2010; JOHNSON, 2010).

Natalizumab (Tysabri®) é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG4), pertencente ao inibidor seletivo de adesão molecular. Devido à sua hepatotoxicidade, o Natalizumabe é contraindicado para pacientes com hepatite viral ativa e icterícia. Fingolimod (Gilenya®) é a primeira terapia oral usada para tratar EMSR. Fingolimod reduz a secreção de citocinas pró-inflamatórias regulando os receptores S1P, existe nos astrócitos e reduz a produção de IL-17 pelas células TH17, também pode promover a remielinização induzir a diferenciação de células precursoras de oligodendrócitos (FONTOURA, 2010).

Apesar da Teriflunomida (Aubágio®) ser utilizada no tratamento de artrite reumatoide, é outra terapia oral para o tratamento de EM, reduz a taxa de surtos, o risco de progressão de incapacidade e a atividade inflamatória das lesões, que podem ser visualizadas na RM. Fumarato de Dimetilo (Tecfidera®) é o mais recente fármaco de via oral aprovado em 2013, seu uso é explicado pela ação antioxidante e anti-inflamatória, sendo muito usado no tratamento de doenças autoimunes como a EM (FRAGOSO et al., 2014; LINDÅ et al., 2009; KASARELLO et al., 2017).

O Ocrelizumabe (Ocrevus®) é um anticorpo monoclonal anti-CD20 recombinante, tendo origem em outras espécies mas que obteve uma sequência proteica para assimilar aos anticorpos humanos, assim essa metodologia ajuda que diminua a resposta imune para o

fármaco que será reconhecido como antígeno. O seu mecanismo de ação é baseado na formação do imunocomplexo entre o linfócito B e o antígeno CD20, posteriormente ativando o linfócito T na liberação de citocinas e produção de anticorpos (KASARELLO et al., 2017; SILVA; PEZZINI; POETA, 2020).

Sabe-se que o tratamento farmacológico é o mais visto e comentado, mas os métodos não farmacológicos, é o mais comum em alguns casos que o indivíduo não quer mais se submeter ao tratamento farmacológico, a mudança no estilo de vida, reabilitações e suporte psicossocial podem surtir o mesmo efeito que o medicamentoso (CRESTANI; OLIVEIRA; SILVA, 2018).

3 CONCLUSÃO

A esclerose múltipla ainda é um assunto pouco abordado e discutido, mas pesquisas mostram que mesmo se tratando de uma patologia idiopática e sem cura, existem exames capazes de chegar a um diagnóstico fidedigno como o exame de ressonância magnética, pois permite a visualização das lesões no SNC. É necessário que haja correlação-clínica como histórico clínico, exame físico e exame de LCR. Atualmente, está disponível uma ampla variedade de tratamentos, que devem ser adequados ao paciente de acordo com sua necessidade, permitindo que o indivíduo consiga uma vida confortável mesmo com as limitações que a patologia manifesta. Quando se trata do aspecto fisiopatológico os trabalhos não são conclusivos, diante disso se faz necessário a realização de mais estudos para investigação desse ponto específico afim de sanar esse déficit de produções acadêmicas e facilitar sua compreensão.

REFERÊNCIAS

ALI, E. N.; BUCKLE, G. J. Neuroimaging in multiplesclerosis. *Neurologicclinics*, v. 27, n. 1, p. 203-219, 2009.

ANDRADE, R. E. et al. Evaluation of white matter in patients with multiple sclerosis through diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 65, n. 3A, p. 561-564, 2007.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA (ABEM). **Esclerose múltipla em detalhes**, 2016. Disponível em: <<http://abem.org.br/esclerose/esclerose-multipla-em-detalhes/#esclerose-multipla-em-detalhes>>. Acesso em: 12 set. 2020.

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE ESCLEROSE MÚLTIPLA (ANEM). 2014. Disponível em: <http://www.anem.org.pt/?page_id=67>. Acesso em: 21 set. 2020.

BERTOTTI, A. P.; LENZI, M. C. R.; PORTES, J. R. M. O portador de Esclerose Múltipla e suas formas de enfrentamento frente à doença. **Barbaroi**, n. 34, p. 101-124, 2011.

BOSTER, A. et al. Efficacy, safety, and cost-effectiveness of glatiramer acetate in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis. **Therapeutic advances in neurological disorders**, v. 4, n. 5, p. 319-332, 2011.

BRANDÃO, C.O. **Esclerose múltipla**: mediadores da resposta inflamatória associadas a ressonância magnética quantitativa. Campinas, 2009.

BRASIL. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas Esclerose Múltipla**. Portaria nº 493, de 23 de Setembro de 2010. Disponível em: <
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0493_23_09_2010.html#:~:text=Considerando%20a%20avalia%C3%A7%C3%A3o%20do%20Departamento,E%20DIRETRIZES%20TERAP%C3%8AUTICAS%20%2D%20ESCLEROSE%20M%C3%9ALTIPLA >. Acesso em: 11 nov. 2020.

CARAMONA, M. et al. Prontuário Terapêutico. **INFARMED. IP**, 2010.

CARSWELL, R. **Pathological anatomy: illustrations of the elementary forms of disease**. Longman, Orme, Brown, Green and Longman, 1838.

CICCARELLI, O. et al. Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. **Lancet Neurol**, v. 13, n. 8, p. 807-822, 2014.

COMI, G. et al. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. **Journal of neurology**, v. 248, n. 3, p. 174-179, 2001.

COMPSTON, A. The pathogenesis and basis for treatment in multiple sclerosis. **Clinical neurology and neurosurgery**, v. 106, n. 3, p. 246-248, 2004.

CONFAVREUX, C. et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 20, p. 1430-1438, 2000.

COUTINHO, C. V. C. A.; CARVALHO, T. O. Sintomatologia da Perturbação de Stresse Pós-Traumático em Doentes com Esclerose Múltipla: explorando o efeito preditivo conjunto da incapacidade física, da vergonha e de processos de regulação emocional. 2020.

CRESTANI, L. N.; OLIVEIRA, M. E. S. A.; SILVA, M. F. P. T. Esclerose lateral amiotrófica: tratamento e cuidados multidisciplinares. 2018.

CRUVEILHIER, J. **Anatomie pathologique du corps humain, ou Descriptions, avec figures lithographiées et coloriées, des diverses altérations morbides dont le corps humain est susceptible**. Chez JB Baillière, 1842.

ERRANTE, P. R.; FERRAZ, R. R. N.; RODRIGUES, F. S. M. Esclerose múltipla: tratamento farmacológico e revisão de literatura. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 13, n. 30, p. 105-117, 2016.

FONTOURA, P. Monoclonal antibodytherapy in multiplesclerosis: paradigm shifts and emergingchallenges. **MAbs**. p. 670-681, 2010.

FRAGOSO, Y. D et al. The real-lifexperiencewith cardiovascular complications in thefirst dose offingolimod for multiplesclerosis. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 72, n. 9, p. 712-714, 2014.

FREITAS, J. O. F.; AGUIAR, C. R. R. A. Avaliação das funções cognitivas de atenção, memória e percepção em pacientes com esclerose múltipla. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 25, n. 3, p. 457-466, 2012.

GELLER, M.; SHEINBERG, M. A. **Diagnóstico e tratamento das doenças imunológica**, 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2015.

GIAMPAOLO, D. L. et al. Guideline for thediagnosis and management ofmultiplesclerosis: A Southern African perspective. **SAMJ**, v. 103, n. 9 p. 3, 2013.

GOBBI, C. et al. Interferon beta 1b followingnatalizumabdiscontinuation: oneyear, randomized, prospective, pilottrial. **BMC neurology**, v. 13, n. 1, p. 101, 2013.

GUERREIRO, C. T. et al. Esclerose Múltipla e os componentes de Estrutura e Função do Corpo, Atividade e Participação do Modelo da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF). Revista **Atenas Higeia**, v. 1, n. 1, p. 25-30, 2019.

HEMMER, B., ARCHELOS, J. J.; HARTUNG, H. P. New concepts in theimmunopathogenesisoftheMultipleSclerosis. **NatureReviewsNeuroscience**, v. 3, p. 291-301. 2002.

JOHNSON, K. L. et al. The cost and benefitsofemployment:Aqualitativestudyofexperiencesofpersonswithmultiplesclerosis. **Archivesofphysical medicine and rehabilitation**, v. 85, p. 201-209. 2004.

JOHNSON, K. P. Risksvsbenefitsofglatirameracetate: a changing perspective as new therapies emerge for multiplesclerosis. **Therapeutics and ClinicalRisk Management**, v. 6, p. 153, 2010.

KAKALACHEVA, K.; LÜNEMANN, J. D. Environmental triggers ofmultiplesclerosis. **FEBS letters**, v. 585, n. 23, p. 3724-3729, 2011.

KASARELLO, K. et al. Mechanismoofactionofthreenewlyregistereddrugs for multiplesclerosisistreatment. **PharmacologicalReports**, v. 69, n. 4, p. 702-708, 2017.

KLINGBEIL, H.; BAER, H. R.; WILSON, P. E. Agingwith a disability. **Archivesofphysical medicine and rehabilitation**, v. 85, p. 68-73, 2004.

KUMAR V. et al. Robbins & Cotran Patologia: : Bases patológicas das doenças, 8. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2010.

LAMBERT, C. P.; ARCHER R. L.; EVANS W. J. Musclestrength and fatigue duringisokineticexercise in individualswithmultiplesclerosis. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 33, n. 10, p. 1613-1619, 2001.

LIMMROTH, V. et al. Quality assessment in multiple sclerosis therapy (Quasims). **Journal of neurology**, v. 254, n. 1, p. 67-77, 2007.

LIN, E.; CALVANO, S. E.; LOWRY, S. F. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. **Surgery**, v. 127, n. 2, p. 117-126, 2000.

LINDÅ, H. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab monotherapy. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 11, p. 1081-1087, 2009.

MACHADO, S. et al. Esclerose Múltipla: Epidemiologia • Fatores de risco Fisiopatogenia • Formas clínicas Tratamento da fase aguda Ed. 2., 2012. São Paulo

MACIEL, E. P. et al. Esclerose múltipla: correlação clínica, líquido cefalorraquiano e neuroimagem. 2002.

MAIA, L. A. C. R.; VIEGAS, J.; AMARAL, M. Esclerose múltipla: Conhecer para desmistificar. Portugal, 2008.

MARÍN, N. et al. Anti-myelin antibodies play an important role in the susceptibility to develop proteolipid protein-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 175, n. 2, p. 202-207, 2014.

MCDONALD, W. I. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 50, n. 1, p. 121-127, 2001.

MEDAER, R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century?. **Acta neurologica Scandinavica**, v. 60, n. 3, p. 189-192, 1979.

MENDES, M. F. Fadiga na Esclerose Múltipla. **Revista neurociências**, v. 15, n. 3, p. 181-181, 2007.

MIKAELOFF, Y. et al. O tabagismo dos pais em casa e o risco de esclerose múltipla na infância em crianças. **Brain**, v. 130, n. 10, p. 2589-2595, 2007.

MINGUETTI, G. Ressonância magnética na esclerose múltipla: análise de 270 casos. **Arq. Neuropsiquiatr**, v. 59, n. 3, p. 563-569, 2001.

MONTALBAN, X. et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. **Neurology**, 74:427-34, 2010.

MOREIRA, S. V. et al. Musicoterapia como estratégia de reabilitação de pacientes com esclerose múltipla: uma revisão sistemática. **LAMSJ**, v. 1, p. 139-144, 2012.

NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY. **Symptoms & Diagnosis**, 2018. Disponível em: <<https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis>>. Acesso em: 24 out. 2020.

NESSLER, S.; BRÜCK, W. Advances in multiplesclerosisresearch in 2009. **Journalofneurology**, v. 257, n. 9, p. 1590-1593, 2010.

OKSENBERG, J. R. et al. The geneticsofmultiplesclerosis: SNPstopathwaystopathogenesis. **NatureReviewsGenetics**, v. 9, n. 7, p. 516-526, 2008.

OLIVEIRA, M. R. et al. Uso de rosuvastatina em esclerose múltipla. **Revista Neurociências**, v. 15, n. 3, p. 246–250-246–250, 2007.

PATTI, F. et al. Effectsofinterferon beta-1a and-1b over time: 6-year resultsofanobservationalhead-to-headstudy. **Acta neurológica scandinavica**, v. 113, n. 4, p. 241-247, 2006.

PIERROT, D. C.; SOUBERBIELLE, J. C. Is hypovitaminosis D oneoftheenvironmentalriskfactors for multiplesclerosis?. **Brain**, v. 133, n. 7, p. 1869-1888, 2010.

POLMAN, C. H. et al. Diagnosticcriteria for multiplesclerosis: 2010 revisionstotheMcDonaldcriteria. **Annalsofneurology**, v. 69, n. 2, p. 292-302, 2011.

POLMAN, C. H. et al. Diagnosticcriteria for multiplesclerosis: 2005 revisionstothe “McDonaldCriteria”. **AnnalsofNeurology: OfficialJournalofthe American NeurologicalAssociation and theChildNeurologySociety**, v. 58, n. 6, p. 840-846, 2005.

RAMAGOPALAN, S. V. et al. Expression ofthemultiplesclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1* 1501 isregulatedbyvitamin D. **PLoSGenet**, v. 5, n. 2, p. e1000369, 2009.

SACCANI, R. et al. Efeitos do ziclague na espasticidade e seu impacto sobre a força muscular e cinemática da marcha: estudo de caso. **Saúde (Santa Maria)**, v. 46, n. 2, 2020

SANTOS, C. F.; SILVA, E.; RIBAS, D. I. R. Avaliação dos efeitos dos exercícios neuromotores na funcionalidade de um indivíduo portador de esclerose múltipla. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 17, n. 1, p. 53-66, 2017.

SANTOS, G. B. Esclerose múltipla: relação sócio-ambiental. **Hórus**, v. 5, n. 2, p. 210-221, 2017.

SILVA, J. G.; PEZZINI, M. F.; POETA, J. Avanços no tratamento da esclerose múltipla através do anticorpo monoclonal Ocrelizumabe. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 53, n. 1, p. 35-41, 2020.

SOUZA, R. B. et al. Alterações da campimetria, tomografia de coerência óptica e função visual em pacientes portadores de esclerose múltipla. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 76, n. 3, p. 133-137, 2017.

STADELMANN, C. Multiplesclerosis as a neurodegenerativedisease: pathology, mechanisms and therapeuticimplications. **Currentopinion in neurology**, v. 24, n. 3, p. 224-229, 2011.

STEINMAN, L. A Brief history of Th17, the first major revision in the Th1/Th2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. **Nature medicine**, v. 13, n. 2, p. 139-145, 2007.

SULLIVAN, S. B.; SCHMITZ, T. J. Fisioterapia: avaliação e tratamento. p. xi, 1152-xi, 1152, 2004.

THOUMIE, P.; MEVELLEC, E. Relation between walking speed and muscle strength is affected by somatosensory loss in multiple sclerosis. **Journal of neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 73, n. 3, p. 313-315, 2002.

WINGERCHUK, D. M. Environmental factors in multiple sclerosis: Epstein Barr virus, vitamin D, and cigarette smoking. **Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine**, v. 78, n. 2, p. 221-230, 2011.