

<https://doi.org/10.53924/pswr.06>

Capítulo
06

MODELOS DE ESTUDIOS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA

MODELOS DE ESTUDOS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Models of Studies for Multiple Sclerosis

Kelvin Oliveira da Silva ¹
Camila Botelho Miguel ^{2,3}
Wellington Francisco Rodrigues ³

¹ Biólogo pelo Centro de Ensino Superior de Uberaba, Cesube, Uberaba – Minas Gerais, Brasil.

² Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM, Uberaba, MG, Brasil.

³ Departamento de Medicina do Centro Universitário de Mineiros - Unifimes, Mineiros, GO, Brasil.

RESUMO

A Esclerose Múltipla é uma doença autoimune. A fase inicial da doença é leve, sendo caracterizada por sintomas transitórios que duram entre cinco dias a uma semana. Diversos estudos são realizados voltados para minimizar os efeitos da doença, bem como buscar a profilaxia e cura da mesma. Para isto, alguns modelos de estudos são utilizados. Assim, o presente estudo objetivou relatar fatores relacionados com a doença, incluindo os modelos de estudos atualmente utilizados. A esclerose múltipla é uma doença neurodegenerativa, autoimune encontrada no sistema nervoso central, que causa danos ao nervo do sistema nervoso central. Os modelos atualmente utilizados mimetizam o quadro neurodegenerativo, entretanto ainda são limitados, pois estabelecem uma alta curva de morte. Assim, o estudo permite concluir que novas pesquisas são necessárias para alcançar medidas eficazes contra a doença, bem como à utilização de modelos de estudos eficientes.

Palavras-chave: Esclerose múltipla, modelos, sistema nervoso central, neurodegenerativo.

ABSTRACT

Multiple Sclerosis is an autoimmune disease. The initial phase of the disease is mild, characterized by transient symptoms lasting from five days to one week. Several studies are conducted aimed at minimizing the effects of the disease, as well as seek the prophylaxis and cure of it. For this, some study models are used. Thus, the present study aimed to report factors related to the disease, including the models of studies currently used. Multiple sclerosis is a neurodegenerative, autoimmune disease found in the central nervous system, which causes damage to the nerve of the central nervous system. The models currently used mimic the neurodegenerative picture, although they are still limited, since they establish a high death curve. Thus, the study concludes that further research is needed to achieve effective measures against the disease, as well as the use of efficient study models.

Key words: Multiple sclerosis, models, central nervous system, neurodegenerative.

1. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa autoimune encontrada no sistema nervoso central (SNC), que causa danos aos nervos do SNC. Estima-se que 2,3 milhões de pessoas convivem com a esclerose múltipla e a doença afeta mais indivíduos adultos. ⁽¹⁾

No que diz respeito ao processo da destruição da bainha de mielina, também chamado de desmielinização, ele não ocorre de forma simultânea em todo o encéfalo do SNC, mas sucessivamente em áreas ou placas do mesmo. Os sintomas mais comuns causados pela desordem são fraqueza generalizada, fala com pronúncia alterada e tontura. ^(2,3)

A fase inicial da doença é leve, sendo caracterizada por sintomas transitórios que duram entre cinco dias a uma semana. Essas características fazem com que o indivíduo não dê importância às primeiras manifestações clínicas da doença, já que os sintomas tendem a ser breves. ^(2,3)

A maior ocorrência da EM ocorre distante da linha do Equador, identificada pelos estudos epidemiológicos. No entanto, tal dado não se explica pela localização geográfica, e sim pelos atributos genéticos da população residente nessas áreas. São as características genéticas que definem a maior ou menor frequência de EM entre os indivíduos e não o local onde residem ^(4,5)

A causa exata da doença ainda é desconhecida, haja visto que pode estar relacionada com múltiplos fatores. Postula-se que mecanismos genéticos e ambientais interajam gerando um processo autoimune e inflamatório que resulta nas lesões do SNC. Além disso, diversos estudos visam compreender a fisiopatogenia, profilaxia e tratamentos eficientes à doença. ^(6,7)

Assim, com intuito de compreender melhor os mecanismos da doença modelos de estudos são incorporados para melhores avaliações e testes laboratoriais. Deste modo, o presente estudo objetivou relatar os principais aspectos da doença, bem como abordar os principais modelos estudados na EM, após revisão da literatura.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Aspectos patológicos gerais

Até o momento não se conhece o real motivo causador da esclerose múltipla, e sempre será um estudo contínuo sem conclusões. Barnett e Sutton (2006) ⁽⁸⁾ pressupõe um modelo de estudo no qual muda o papel do sistema imune iniciador para amplificador em lesões encontradas na EM. Os autores também apontam a apoptose dos oligodendrócitos como a lesão inicial da doença e assim fazendo com que a resposta do sistema imune amplifique o dano tecidual. ⁽⁸⁾

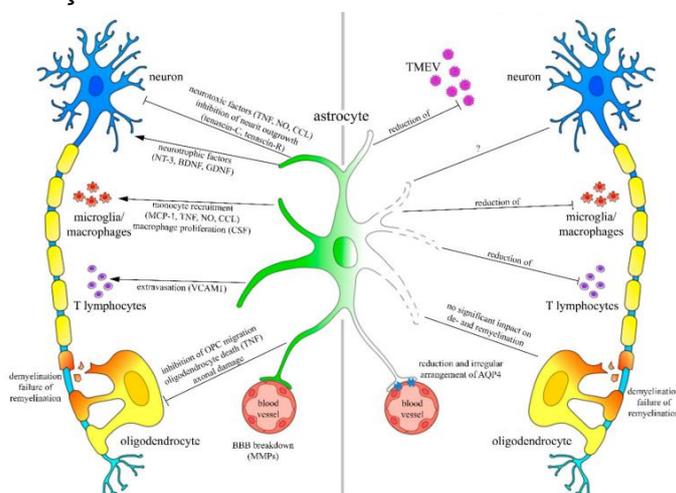
De acordo com alguns autores, a atividade autoimune resulta em desmielinização, mas o antígeno sensibilizado não foi identificado e múltiplos fatores desempenham uma função no início do processo imune. ^(9, 10)

Para Soares:

“A doença não é um estado natural no ser humano e quando ela surge, instala-se uma situação de crise, que gera conflito e cria necessidades de mobilização de estratégias de coping para que se possa dar uma adaptação eficaz, pelo que a abordagem desta situação tem que ser necessariamente multidisciplinar.” ⁽¹¹⁾

O processo de desmielinização, apontado como o status inicial da doença, é ilustrado abaixo pela figura 1.

Figura 1: Desmielinização da mielina



O lado esquerdo da imagem descreve as funções dos astrócitos na esclerose múltipla. O lado direito, ilustra o modelo da encefalomielite murina de Theiler

Fonte: (Allnoch et al., 2019) ⁽¹²⁾

2.2. Etiologia

As causas da EM são totalmente desconhecidas, mas, pode ser que exista possibilidades de explicação. Uma das possibilidades que podem ser citadas na etiologia é o dano causado na bainha de mielina e também a causa viral. Se realmente for um vírus que infecta grande número de pessoas a única explicação para tal é que o vírus se desenvolva somente em alguns hospedeiros específicos. O aumento de oligoclonais de imunoglobulinas no líquido cefalorraquidiano de 65 a 95% dos pacientes com esclerose múltipla, evidencia uma infecção viral persistente, ou presença de um auto antígeno do SNC. ⁽¹³⁾

2.3. Distribuição da doença

De acordo com o ministério da saúde existem vários pacientes com EM. Estudos estimam que aproximadamente 30 mil brasileiros são portadores de esclerose múltipla, o que equivale a 18 casos por 100 mil habitantes. O atlas da EM questionou se havia alguma relação entre questões geográficas, como a altitude, com a esclerose múltipla. Na argentina, por exemplo, considerado um país de risco médio para a EM a doença é estimada em 18 por 100.000 habitantes, prevalência seis vezes maior do que a registrada no Equador, um país com risco baixo para EM. ⁽¹⁴⁾

No Brasil, a região sudeste é a que apresenta o maior número de pacientes diagnosticados. Em estudo realizado na população da capital do Estado de São Paulo, em julho de 1997, obteve-se um índice de 15 pacientes por 100 mil habitantes. ^(10,15)

2.4. Diagnóstico

O diagnóstico da EM pode ser realizado clinicamente e se baseia em exame físico ^(2,16). Ao longo dos anos, alguns esquemas foram utilizados para auxiliar o diagnóstico, os mais usados são os de Schumacher e colaboradores (1965) ⁽¹⁷⁾ e de Poser e colaboradores (1983). ⁽¹⁸⁾

Poser e seus colaboradores admitem diferentes tipos de situações clínicas. ⁽¹⁸⁾

A: Clinicamente definida:

- A1) Dois surtos e evidência clínica de duas lesões separadas;
- A2) Dois surtos; evidência clínica de uma lesão e pré-clínica.

B: Laboratorialmente definida:

B1) Dois surtos; evidência clínica ou pré-clínica de uma lesão e presença de IgG à eletroforese de proteínas líquóricas;

B2) Um surto; evidência clínica de duas lesões e presença de IgG;

B3) Um surto; evidência clínica de uma lesão e pré-clínica de outra, e presença de IgG.

C: Clinicamente provável:

C1) Dois surtos e evidência clínica de uma lesão;

C2) Um surto e evidência clínica de duas lesões;

C3) um surto; evidência clínica de uma lesão e pré-clínica de outra.

Para Stuve:

“Podem ser utilizados testes eletrofisiológicos [potenciais evocados visuais (VEP, visual evoked potentials), respostas auditivas evocadas do tronco encefálico (BAER, brain stem auditory evoked reponses) e potenciais evocados somatossensitivo sn (SSEP, somatosensory evoked potentials)] para identificar regiões de disfunção da substância branca que não são detectáveis no imageamento. Embora os testes utilizados para o diagnóstico de EM sejam altamente sensíveis, não são específicos para esse diagnóstico (STUVE; ZAMVIL 2004, p. 449).”⁽¹⁹⁾

2.5. Tratamento

Existem variados tipos de tratamento para esclerose múltipla, tais como: medicações, neuroreabilitação, terapias de apoio e transplante autólogo de células troncos. O transplante autólogo de células tronco neutraliza a EM mas não a cura. Os medicamentos, por sua vez, estabilizam a doença e servem para amenizar a frequência de surtos provocados pela condição. A utilização de corticoides para o tratamento tem como finalidade reduzir a gravidade dos sintomas em surtos. Juntamente com as drogas utilizadas, há também a possibilidade de controle da doença com outros manejos tais como a fisioterapia.⁽¹⁴⁾

A evolução da EM pode assumir muitos padrões diferentes. Em alguns casos, a doença segue um curso benigno, com um aspecto de vida normal e sintomas tão brandos que os pacientes não procuram os cuidados e tratamentos de saúde. ^(9, 10)

2.6. Perspectivas de cura

A doença ainda não possui cura, mas existem alguns estudos avançados que tentam atingir essa meta. No entanto, considera-se a cura algo difícil, especialmente por se tratar de uma doença neurodegenerativa e autoimune que rapidamente impossibilita o indivíduo de manter e exercer suas funções básicas, podendo levar morte. ⁽²⁰⁾

No contexto farmacológico, existem diversos tipos de medicações via oral que são estudadas, como por exemplo: fingolimode, cladribina, laquinomod, teriflunomide e fumarato. ⁽²⁰⁾

A neuroreabilitação também é uma aliada ao tratamento medicamentoso e o manejo reabilitacional é fundamental para reduzir a espasticidade, espasmo, fadiga, depressão e diversos outros sintomas que os pacientes podem apresentar. A neuroreabilitação é importante do tratamento da Esclerose Múltipla e além disso, colabora na adaptação e recuperação, quando possível, e prevenção ao longo do tempo de complicações como as deformidades ósseas. ⁽²⁰⁾

2.7. Modelos de Estudos

No Transplante autólogo de células-tronco (TCTH) o paciente passa pelo transplante com células-tronco para construir um novo sistema imunológico. É considerado um método inovador, porém, só auxilia para que o paciente não sinta dor. Infelizmente, todas as medicações utilizadas também só vão auxiliar o indivíduo no controle da dor, já que não há cura para a doença. A resposta à imunossupressão convencional costuma ser pobre e os pacientes com acometimento cutâneo difuso e/ou envolvimento visceral, especialmente pulmonar, apresentam mortalidade que varia de 30% a 50% em cinco anos. ⁽²¹⁾

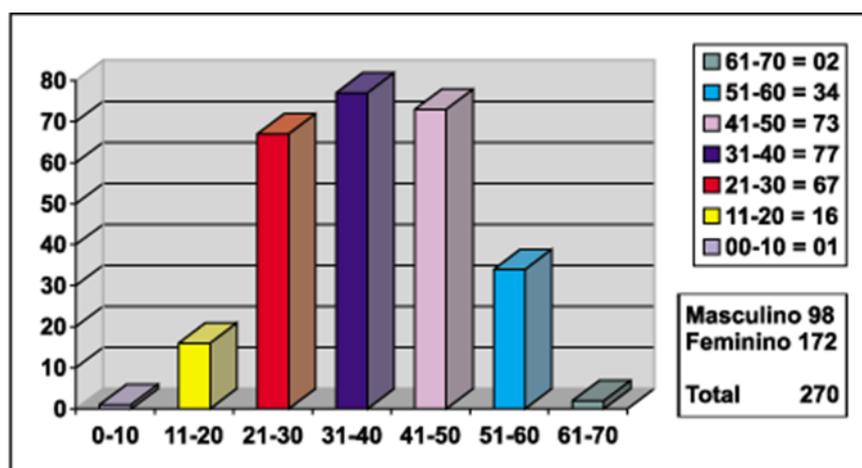
A Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE) é caracterizada pela inflamação por células mononucleares (monócitos e macrófagos) e quanto a desmielinização se assemelha com a Esclerose múltipla. O modelo murino C57Bl/6 tem sido bastante útil

na indução de EAE crônica, severa e sem recaídas, especialmente quando se utiliza a MOG como indutora da doença. ⁽²²⁾

3. RELATOS DE ESTUDOS

De acordo com pesquisas disponíveis na literatura, podemos dizer que existem trabalhos realizados em teste como modelo de estudo para a esclerose múltipla, sendo um dos mais recentes o Transplante de células-tronco hematopoiéticas. (TCTH). ⁽²³⁾

Na figura 1 podemos observar como a EM atinge as faixas etárias entre 20 e 60 anos de idade.



Fonte: Minguetti, 2001. ⁽²³⁾

O gráfico da figura acima demonstra que de 270 pacientes examinados, 172 (63,7%) foram do sexo feminino e 98 (36,3%) pertenciam ao sexo masculino. A idade dos pacientes variou bastante, porém 80,3% deles se situavam na faixa etária entre 21 e 50 anos. Abaixo dos 10 anos de idade, foi registrado apenas um caso. ⁽²³⁾

Em relação a terapêutica, a figura 2 apresenta os resultados obtidos em diferentes estudos que utilizaram o TCTH como opção de tratamento para a EM.

Figura 2: Tratamento da Esclerose múltipla com (TCTH):

Local	Regime de condicionamento	N	Resultado positivo	Falha de resposta (%)	Mortalidade relacionada ao tratamento	Mortalidade global(%)
European multicentric 2002 ³⁷	BEAM- 16% BEAM/ATG - 47% Cy/ATG/other drugs - 12% Cy/TBI/ATG - 6% Bu/CY/ATG/other drug - 18% Fludara/ATG - 1%	85	PFS: 74% DAPFS: 55%	Piora: 7,0% Probabilidade de progressão da doença: 20%	6%	8,2
European multicentric 2006 ³⁸	BEAM/ATG-41% BEAM - 17% BCNU/CY/ATG - 11% TBI/CY/ATG - 9% Bu/ATG - 6% Others - 11% Unknown - 5%	178	Estável ou melhorado: 63,0%	Piora: 37%	5,3	8,8
Italian ³⁹	BEAM/ATG	19	PFS: 95% DAFS: 64%	Piora: 15,7%	0	0
Atualização do estudo anterior ⁴⁰		21	PFS: 58,16% aos 8,5 meses	Piora: 38%		
Chicago ⁴¹	Cy/TBI	21	Estável ou Melhorado: 62,0%	Piora: 38,1%	0	9,5
Barcelona ⁴²	BCNU/Cy/ATG	15	Estável ou melhorado: 80,0%	Piora: 13,3%	0	0
Atualização do estudo anterior ⁴³		14	Estável ou melhorado: 64% aos 6 anos	Piora: 35%		
USA multicentric ⁴⁴	CY/TBI/ATG	26	Estável ou melhorado: 76%	Piora: 24%	3,8	7,6
Prague ⁴⁵	BEAM/ATG or <i>in vitro</i> purged graft	10	Estável: 90,0% Estável: 69% Melhor: 3,3% Perda de seguimento: 6% na mediana de 60 meses	Piora: 10,0%	0	0
Atualização do estudo anterior ⁴⁶		33		Piora: 27%		
Los Angeles ⁴⁷	Bu/Cy/ATG	5	Estável: 60%	Piora: 20%	20	40
Rotterdam ⁴⁸	Cy/TBI/ATG	14	Estável ou melhorado: 35,7%	Piora: 64,3%	0	7,1
Russia ⁴⁹	BEAM/ATG	45	PFS: 72%	Progressão: 8,8%	0	2,2
Canada ⁵⁰	Bu/CY/ATG	15	Estável ou melhorado: 60%	Piora: 26%	6,6%	6,6%
China-(Peking/Beijin) ⁵¹⁻⁵² (Shanghai/Nanjing) ⁵³	BEAM/ATG	22	PFS: 77% Melhor: 59%	Piora: 23%	0	0
	CY/TBI or BEAM/ATG	25	Estável: 18% PFS: 75% DAFS: 33,3%		9,5%	9,5%

BEAM = BCNU, citocina, arabinosídeo, melfalan, etoposídeo; ATG = globulina antilinfocitária; Cy = ciclofosfamida; TBI = irradiação corporal total; Bu = bussulfano; Fludara = fludarabina; PFS: sobrevida livre de progressão; DAPFS: sobrevida livre de progressão com doença ativa; DAFS: sobrevida livre de doença ativa.

Fonte: Voltarelli et.al., 2010. (24)

A partir dos dados relatos acima pode-se observar que o TCTH foi capaz de apresentar uma alta taxa de resultados positivos no tratamento, e uma pequena taxa em resultados negativos e morte. ⁽²⁴⁾

Frente a dados relatados recentes sobre este modelo de estudo o uso do TCTH pode ser uma opção promissora no tratamento da EM, já que tem a capacidade de suprimir completamente a inflamação e pode parar a progressão em aproximadamente 60%-70% dos pacientes com quadros severos de EM. ⁽²⁴⁾

4. CONCLUSÃO

A partir do apanhado literário feito por esse estudo é possível concluir que novas pesquisas são necessárias para alcançar medidas eficazes contra a Esclerose Múltipla, bem como à utilização de modelos de estudos eficientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Atlas da EM 2013. Mapeamento da Esclerose Múltipla no Mundo. Federação Internacional de Esclerose Múltipla (MSIF).
2. Santos GB. Esclerose Múltipla: relação socioambiental. Revista Hórus. 2010;4(2):208–19.
3. Silva V.M, Silva DF. Esclerose múltipla: imunopatologia, diagnóstico e tratamento: artigo de revisão. Interfaces Científicas-Saúde e Ambiente, 2010; 4(3): 81-90. DOI:[10.17564/2316-3798.2014v2n3p81-90](https://doi.org/10.17564/2316-3798.2014v2n3p81-90)
4. Tolentino DSJ. Estudo da prevalência de doenças autoimunes na microrregião de saúde de Águas Formosas-Minas Gerais-Brasil. Dissertação de mestrado, 2017.
5. Evans C. et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: a systematic review. Neuroepidemiology. 2013; 40 (3): 195-210. DOI:[10.1159/000342779](https://doi.org/10.1159/000342779)
6. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. Neurology. 2002; 59(6 Suppl 3). DOI:[10.1212/WNL.59.6_suppl.3.S1](https://doi.org/10.1212/WNL.59.6_suppl.3.S1)
7. Taveira, FM. Avaliação de preditores de fadiga em pacientes com esclerose múltipla com baixo grau de comprometimento funcional: marcadores inflamatórios, função respiratória e incapacidade. Tese, 2018
8. Barnett MH, Sutton I. The pathology of multiple sclerosis: a paradigm shift. Current opinion in neurology. 2006;19(3):242–7. DOI:[10.1097/01.wco.0000227032.47458.cb](https://doi.org/10.1097/01.wco.0000227032.47458.cb)
9. Smetlzer SC, Bare B. Tratado de enfermagem médico cirúrgica. 10^a. Guanabara Koogan; 2005.
10. Leal ACP et al. Esclerose múltipla em pessoas entre 20 a 40 anos. Encontro de Bioética do paraná –Vulnerabilidades: pelo cuidado e defesa da vida em situações de maior vulnerabilidade. 2, 2011, Curitiba. Anais eletrônicos... Curitiba: Champagnat, 2011, 153-162.
11. Soares, MLSR. Qualidade de vida e esclerose múltipla. Dissertação, 2002.
12. Allnoch L, Baumgärtner W, Hansmann F. Impact of astrocyte depletion upon inflammation and demyelination in a murine animal model of multiple sclerosis. International journal of molecular sciences, 2019; 20(16):3922. DOI:[10.3390/ijms20163922](https://doi.org/10.3390/ijms20163922)

13. Cardoso FAG. Atuação fisioterapêutica na Esclerose Múltipla forma recorrente-remitente. *Revista Movimenta*. 2011;3(2):69–75.
14. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla. Diagnóstico esclerose múltipla. ABEM, 2018.
15. Callegaro D. Diagnóstico e Tratamento da Esclerose Múltipla. Academia Brasileira de Neurologia. 29 jul.2001.
16. Andrade REM de, Gasparetto EL, Cruz Jr. LCH, Ferreira FB, Domingues RC, Marchiori E, et al. Evaluation of white matter in patients with multiple sclerosis through diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2007;65(3 A):561–4. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000400002>
17. Schumacher, G. A., G. Beebe, R. F. Kibler, L. T. Kurland, J. F. Kurtzke, F. McDowell, B. Nagler, W. A. Sibley, W. W. Tourtellotte and T. L. Willmon. "Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis." *Ann N Y Acad Sci* 1965; 122: 552-568. DOI: [10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x)
18. Poser, C. M., D. W. Paty, L. Scheinberg, W. I. McDonald, F. A. Davis, G. C. Ebers, K. P. Johnson, W. A. Sibley, D. H. Silberberg and W. W. Tourtellotte. "New Diagnostic-Criteria for Multiple-Sclerosis - Guidelines for Research Protocols." *Annals of Neurology*. 1983; 13(3):227-231. DOI: [10.1002/ana.410130302](https://doi.org/10.1002/ana.410130302)
19. STÜVE, Olaf; ZAMVIL, Scott, S. Doenças neurológicas. In: PARSLOW, Tristram G; et al. *Imunologia médica*. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004: 445-458.
20. Weiner HL. The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease? *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2009; 65 (3): 239-248. DOI: [10.1002/ana.21640](https://doi.org/10.1002/ana.21640)
21. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis & Rheumatology*. 2001;44(6):1351–8. DOI:[10.1002/1529-0131\(200106\)44:6<1351::AID-ART227>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200106)44:6<1351::AID-ART227>3.0.CO;2-I)
22. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annual review of immunology*. 2005;23:683–747. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115707>
23. Minguetti G. Ressonância magnética na esclerose múltipla: análise de 270 casos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2001; 59: 563-569. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2001000400015>
24. Voltarelli JC. Consenso brasileiro para transplante de células-tronco hematopoéticas para tratamento de doenças autoimunes. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*.2010; 32 (Suppl1):125-135. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000023>