

Juliana Martins do Carmo

Relação entre neuroinflamação e neurodegeneração na Esclerose Múltipla: uma revisão

Belo Horizonte

Instituto de Ciências Biológicas

Universidade Federal de Minas Gerais

2011

Juliana Martins do Carmo

Relação entre neuroinflamação e neurodegeneração na Esclerose Múltipla: uma revisão

Monografia apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas

da Universidade Federal de Minas Gerais

como parte dos requisitos

para a obtenção do título de especialista

do programa de pós graduação em neurociências.

Orientador: Fernando Machado Vilhena Dias

SUMÁRIO:

Resumo	1
Introdução	2
Objetivo.	7
Justificativas	8
Métodos	9
Discussão.....	10
Conclusão	15
Referências Bibliográficas	16

RESUMO:

A esclerose múltipla (EM), descrita por Charcot em 1868 é uma doença inflamatória desmielinizante do SNC, afetando 2,5 milhões de pessoas e todo o mundo. A hipótese atual sobre o evento central da doença é o envolvimento de linfócitos T auto-reativos, o que confere um caráter auto-imune à EM.

Em vista da importância dos eventos inflamatórios e neurodegenerativos na doença surge a necessidade de investigá-los através do estudo da fisiologia da EM. Esse trabalho visou determinar o papel da inflamação na neurodegeneração que ocorre na doença. Para isso realizou-se uma revisão sistemática da literatura, buscando artigos científicos publicados no PubMed e utilizando-se os seguintes descritores: *natural history, inflammation, neurodegeneration, pathophysiology, diagnosis, treatment e multiple sclerosis*.

Diversas linhas de evidência apoiam a teoria da resposta imune inflamatória contra auto-antígenos da mielina no SNC, porém há evidências da progressão da doença sem a presença de inflamação. Não há ainda um modelo experimental que evidencie o verdadeiro papel da inflamação na neurodegeneração e há evidências de que essa possa ser o evento desencadeador da doença.

Diante disso torna-se fundamental o aprofundamento dos estudos da fisiopatologia da esclerose múltipla.

INTRODUÇÃO:

A esclerose múltipla (EM) foi descrita por Charcot em 1868 através de estudos de patologias do Sistema Nervoso Central (SNC). Tradicionalmente, define-se a EM como uma doença do SNC, inflamatória, desmielinizante e de caráter autoimune, envolvendo linfócitos Th1/Th17.

A EM é uma das causas mais comuns de incapacidade neurológica crônica em adultos jovens (MOREIRA *et al.*, 2000). A EM afeta 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo (Horga & Tintoré, 2010). A idade de início tem distribuição unimodal, com um pico entre os 22 e os 30 anos. O início é, em raras ocasiões, antes dos 10 anos e depois dos 60 anos. A EM é mais comum em mulheres que em homens, com incidência de 1,4 a 3,1 vezes mais mulheres que homens afetados. Em pacientes com início mais tardio de EM, a proporção entre os sexos tende a ser igual. (Sadiq, 2005).

A distribuição geográfica é irregular. De modo geral, a doença aumenta em frequência com o aumento da latitude tanto no hemisfério Norte quanto no Sul, embora as frequências tendam a diminuir acima de 65° Norte ou Sul (Sadiq, 2005). A EM é uma doença que incide mais nas populações de zonas climáticas temperadas e frias. Todavia, reconhece-se que não é a simples diferença de temperatura o agente responsável pelo seu aparecimento (Callegaro, 2005). Além da diferença de temperatura, fatores como suscetibilidade genética, alterações imunológicas, exposição a agentes infecciosos e até mesmo traumas físicos foram apontados como precipitantes ou agravantes da doença (Sadiq, 2005).

Ainda sobre a influência da temperatura sobre o desenvolvimento da doença, estudos com populações migrantes relatam alterações no risco de desenvolver EM e identificaram que a idade crítica de mudança de país seria aos 15 anos (Alter *et al.*, 1966, 1971, 1978; Dean and Kurtzke, 1971; Detels *et al.*, 1978; Dean and Elian, 1997). Sendo assim, populações que migraram entre regiões com riscos diferentes, antes dos 15 anos de idade, adquiriram o status do país para o qual eles tinham migrado (Hammond *et al.*, 2000).

Potenciais agentes infecciosos possuem relação com a causa da doença. Entre eles: *Chlamydia pneumoniae*, herpes vírus humano-6 –HHV-6, vírus Epstein-Barr – EBV (Serafini *et al.*, 2007). A evidência para tanto baseou-se no isolamento de material genético e proteínas de agentes microbianos nas lesões da EM. Além disso, células T ou anticorpos contra vários microrganismos foram encontrados em pacientes com a doença (Korn, 2008). Em um recente estudo, genes do EBV e proteínas associadas a ele, tanto na infecção latente quanto na reativação do vírus, foram identificados em amostras pós - morte de cérebros de

pacientes que tinham EM. Porém, esse achado ainda não está claro devido à ausência de estudos que reproduzem o mesmo (Serafini et al., 2007).

O risco de desenvolvimento de EM é aumentado em parentes de 1º grau de pessoas acometidas pela doença. Considerando que a incidência da EM é de 0,1% na população geral, os irmãos dos pacientes com EM possuem risco de 3% e, se forem gêmeos, 25% de desenvolver a doença (Sadovnick et al., 2000). Embora essas taxas variem em função do sexo e idade, dados epidemiológicos sugerem fortemente a existência de uma predisposição genética (Korn, 2008). Recentemente, grandes esforços têm sido utilizados para identificar os genes que predisõem a EM. Estudos genéticos revelaram alelos específicos HLA como genes envolvidos. (Ebers, 1996; Sawcer et al., 2005).

Uma hipótese geral aceita com sucesso diz respeito à complexa interação entre genes e meio ambiente denominada hipótese higiênica. Tal hipótese, segundo Vercelli (2004), atribui como uma das causas do desenvolvimento da EM o atraso ou redução na exposição a infecções na primeira infância.

Resumindo, a hipótese patogênica mais aventada aponta que a EM é o resultado da conjunção de uma determinada predisposição genética e fatores ambientais ainda não muito claros.

Dessa forma, a presença de predisposição genética e fatores ambientais, originariam uma disfunção do sistema imunológico, que resultaria em uma ação autolesiva dirigida fundamentalmente contra a substância branca, com perda de oligodendrócitos e mielina, ocasionando defeito na condução dos impulsos nervosos e, conseqüentemente, no aparecimento dos sintomas. A predisposição genética, combinada ao fator ambiental, estabelece ou mantém células T autorreativas que, após um período de latência de cerca de 10-20 anos, seriam ativadas por um fator sistêmico ou local (por exemplo infecção viral e puerpério). Uma vez ativadas, células T atravessam seletivamente a barreira hematoencefálica e, ao serem expostas novamente ao auto-antígeno, iniciam uma reação inflamatória mediada por células Th-1 (Compston, 1994).

A EM apresenta-se de várias formas. O primeiro surto de comprometimento do SNC, que pode significar o início da EM, é chamado síndrome clínica isolada (CIS). A forma de EM remitente-recorrente foi definida naqueles pacientes que apresentaram surtos claramente definidos com remissão completa ou incompleta, mantendo períodos sem progressão entre os surtos (Lublin et al., 1996). O surto (exacerbação, agudização) seria a ocorrência de sintomas de disfunção neurológica com mais de 24 h de duração, incluindo dados de história de caráter subjetivo ou amnésico. Devem afetar diferentes partes do SNC e

estar separados por um período mínimo de 1 mês (Poser et al., 1983). A ativação do sistema imune inato, como por infecção, é uma causa relatada do desencadeamento de surtos (Sospedra and Martin, 2005). A desregulação da imunidade por células T e B de memória pode ser outra causa dos surtos (Glass, et al., 2010).

A forma de EM primariamente progressiva foi definida naqueles pacientes que apresentavam curso progressivo desde o início com ocasionais platôs e/ou discretas flutuações (Lublin et al., 1996). Já a EM secundariamente progressiva acontece naqueles pacientes que apresentavam um curso inicial do tipo remitente-recorrente, que posteriormente era sucedido por progressão. No estudo de 302 casos de EM feito por Moreira (2000), 220 pacientes apresentavam a forma remitente-recorrente e os sintomas iniciais mais comuns foram os sensitivos, ópticos, medulares e piramidais. Já na forma secundariamente progressiva, o mesmo estudo encontrou 41 casos dos 302 com sintomas iniciais mais comuns se apresentando como: ópticos, medulares, piramidais e sensitivos. Na forma primariamente progressiva, 41 casos com as seguinte ordem de frequência de sintomas iniciais: medulares, piramidais, cerebelares, ópticos e de tronco (Moreira et al., 2000).

Não existe um sintoma patognomônico e marcador biológico único para diagnosticar a EM. Os critérios definidos pelo *International Panel on the Diagnosis of MS* permitem realizar o diagnóstico por métodos de imagem e exigem pelo menos a presença de um dos critérios a seguir, além de sintomas neurológicos focais: uma lesão marcada por gadolínio ou nove lesões hiperintensas na sequência T2; uma lesão infratentorial, lesão localizada na plano inferior do cerebelo; uma lesão justacortical envolvendo fibras sucorticais em U; três lesões periventriculares (McDonald et al., 2001).

Anormalidades no líquido cefalorraquidiano apoiam a evidência da natureza imune e inflamatória das lesões. Para propor o diagnóstico de EM segundo análises do líquido cefalorraquidiano, o mesmo deve apresentar bandas oligoclonais de IgG diferente das do plasma, ou elevado índice de IgG, e a pleocitose linfocítica deve ser menor que 50 mm^3 (McDonald et al., 2001).

Pode-se abordar o tratamento da EM sob 3 aspectos: tratamento do surto, prevenção de novos surtos e tratamento da progressão da doença. O objetivo de qualquer terapia modificadora da EM é reduzir a frequência e gravidade das recaídas e atrasar a evolução da fase progressiva (Tilbery, 2008).

A maioria dos autores concorda com o fato de que, por ora, os corticosteroides são a única alternativa medicamentosa eficaz no tratamento dos surtos pelos seus efeitos

antiinflamatórios e imunodepressores. As maiores experiências adquiridas foram com a corticotrofina, prednisona e a metilprednisolona (Tilbery, 2008).

O tratamento da EM foi drasticamente alterado na última década com a introdução de drogas imunomoduladoras, que modificam o curso natural da doença. Na atualidade é consenso que há evidente benefício do emprego dos corticosteróides, interferons, azatioprina e do acetato de glatirâmer, que é um polipeptídeo sintético, na forma remitente-recorrente da moléstia. Recentemente, em caráter experimental, tem-se indicado transplante de medula óssea em casos selecionados de EM, como nos refratários ao tratamentos supracitados. (Tilbery, 2008).

As hipóteses atuais argumentam que o evento central na patogenia da EM é a ativação de linfócitos T auto-reativos na periferia, que depois proliferam e atravessam a barreira hemato-encefálica, desencadeiam uma cascata de eventos inflamatórios no SNC que causam, finalmente, desmielinização e dano axonal (Compston and Coles, 2002). A migração de leucócitos através da barreira hemato-encefálica requer a interação entre as moléculas de adesão expressas na superfície celular, como selectinas e integrinas, e seus receptores endoteliais. Em particular, a união de alta afinidade entre a integrina alfa 4 beta1 e a molécula de adesão das células vasculares (VCAM-1) permite às células aderir ao endotélio vascular e começar uma migração transendotelial (Von Andrian and Engelhardt, 2003). O natalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado com uma estrutura IgG4, que se apresenta como um inibidor seletivo de moléculas de adesão que reconhece e se fixa especificamente à subunidade alfa 4 da integrina alfa 4 beta1 (Rice et al., 2005). Este fármaco bloqueia a união entre a VCAM-1 endotelial e a integrina alfa4 beta1 expressa na superfície de linfócitos T ativados e outros leucócitos mononucleares, impedindo sua adesão ao endotélio, a migração, o recrutamento celular para o parênquima; e a subsequente atividade inflamatória no SNC (Horga & horga de la Parte, 2007). Tem-se sugerido que o natalizumab também poderia exercer seus efeitos imunomoduladores ao inibir a interação entre a integrina alfa4 beta1 e moléculas da matriz extracelular como a fibronectina e a osteopontina ou a redução do número de células dendríticas e a expressão de MHC classe II nos espaços perivasculares do SNC (Horga & Tintoré , 2010).

Uma nova abordagem terapêutica vem sido investigada na EM. A recente descoberta do sistema endocanabinóide não só fornece luz para os mecanismos da fisiopatologia das doenças neurodegenerativas e neuroinflamatórias, mas também permite a identificação de novos alvos moleculares farmacoterapêuticos (Rossi et al., 2010).

Os múltiplos efeitos dos canabinóides nos processos fisiológicos e patológicos estão continuamente sob investigação e canabinóides exógenos e endógenos podem regular a função tanto do sistema imune quanto do sistema neuronal. Nos neurônios, os canabinóides agem como reguladores da transmissão sináptica através de mecanismos pré e pós sinápticos. Nas células imunes, a ativação de receptores canabinóides altera a atividade metabólica e resposta inflamatória (S. Rossi et al., 2010).

Ainda não se conhece claramente a relação entre inflamação e neurodegeneração. Classicamente descreve-se que os linfócitos T auto-reativos ativados com alto poder patogênico atravessam a barreira hematoencefálica e desencadeiam uma cascata de eventos inflamatórios com liberação de citocinas pró-inflamatórias, macrófagos digerindo produtos da mielina, causando desmielinização e perda axonal. Entretanto, essa hipótese clássica não comporta as várias formas de apresentação clínica da doença, nem respostas diferenciadas aos agentes terapêuticos.

OBJETIVO:

O objetivo deste trabalho é aprofundar a discussão sobre a relação entre inflamação autoimune e neurodegeneração, tentando determinar qual o papel de cada um desses processos e a interdependência entre ambos em algumas fases e / ou apresentações clínicas da EM.

JUSTIFICATIVAS:

1) A maioria dos anti-inflamatórios ou imunomoduladores são parcialmente eficazes, visto que possuem um efeito modesto ou nenhum sobre o desenvolvimento da neurodegeneração e incapacidade funcional na fase progressiva da doença, particularmente em pacientes com esclerose múltipla primariamente progressiva.

2) A destruição da mielina pode ocorrer na ausência de inflamação do parênquima. Há uma escassez de estudos que visem esclarecer como ocorre a lesão axonal na EM.

3) Existem lacunas na literatura sobre a relação entre inflamação e neurodegeneração, bem como a evolução da apresentação de sintomas clínicos.

4) Uma melhor descrição e esclarecimento da fisiopatologia da EM podem fornecer bases para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes.

MÉTODOS:

Foi feita uma revisão sistemática da literatura utilizando o portal de busca de artigos científicos PubMed. Buscou-se artigos publicados de janeiro de 2000 a dezembro de 2010. Para a busca, utilizou-se os seguintes descritores: *natural history, inflammation, neurodegeneration, pathophysiology, diagnosis, treatment e multiple sclerosis*.

Foram encontrados 246 artigos de revisão. Entre eles, 19 estudos foram selecionados por atenderem ao objetivo de abordar a relação neurodegeneração e inflamação . O fato de selecionar apenas revisões objetivou alcançar uma amplitude maior da abordagem do tema inflamação e neurodegeneração com o intuito de subsidiar a hipótese levantada.

DISCUSSÃO:

A resposta imune contra auto-antígenos da mielina no sistema nervoso central é o principal mecanismo fisiopatológico da EM considerado atualmente. Diversas linhas de evidência apóiam essa teoria. Células T mielino-antígeno-específicas podem ser isoladas do sangue periférico de pacientes com EM e altas freqüências de precursores de células T autorreativas, devido a uma falha nos mecanismos de tolerância, podem potencialmente levar ao desencadeamento de inflamação por células T auto-imunes (Pette et al., 1990) (Korn, 2008). Não está claro como células T com receptores autorreativos (TCR) são ativadas na periferia e seqüestradas pelo SNC (Korn, 2008). Existe a possibilidade de reatividade cruzada ou de mimetismo molecular, no qual ocorre reação cruzada das células T com antígenos microbianos (Korn, 2008), com modelos experimentais explorando essa hipótese (Korn, 2008).

Outra evidência que a EM é uma doença auto-imune vem de estudos com ligantes peptídicos alterados (APL) em seres humanos. APL foram desenvolvidos como agonistas parciais ou antagonistas para os receptores auto-reativos das células T. A idéia era revogar a ativação das células T auto-reativas ou induzir células T antígeno específicas de maneira regulada, ao invés de induzir propriedades inflamatórias. Infelizmente, essa hipótese testada em fase clínica II levou à exacerbação da doença e surtos em um subgrupo de pacientes. (Korn, 2008).

Apoiando a evidência de inflamação autoimune, Sadiq (2005) relata que no sangue periférico são observadas várias alterações imunes inespecíficas, especialmente na EM secundária progressiva. Essas alterações são semelhantes às encontradas em outras doenças auto-imunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES). Células TCD8⁺ estão com atividade reduzida, células TCD4⁺ e células TCD45 RA⁺ estão diminuídas no sangue periférico.

Infiltrados perivasculares de macrófagos e linfócitos são característicos da imunopatologia da EM no SNC. As citocinas produzidas por células T ativadas e macrófagos podem contribuir para os danos teciduais. A citocina denominada fator de necrose tumoral alfa (TNF α) é tóxica para células oligodendriais, para a mielina e pode ser encontrada nas placas de EM (Sadiq, 2005).

A Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE) que é um modelo envolvendo a desmielinização apóia o papel da inflamação como primordial na neurodegeneração. A forma crônica da EAE assemelha-se a EM do ponto de vista patológico (Glass et al., 2010). Estudos

da EAE condizentes com avaliações imunológicas de pacientes com EM apoiam o conceito da EM como doença auto-imune dirigida por células T CD4 + auxiliares (Th 1) que se desenvolve em sujeitos geneticamente susceptíveis (Sospedra and Martin, 2005).

Além de células Th1, células Th 17 foram recentemente descobertas como mais um subtipo de células T helper, produzindo a citocina pró-inflamatória interleucina 17 A (IL-17 A) (Harrington et al., 2005; Park et al., 2005) (Ivanov et al., 2006). Análises de placas isoladas de EM em autópsias demonstraram um aumento no mRNA IL-17 comparado à quantidade encontrada em cérebros de pacientes controle sem patologias no SNC (Lock et al., 2002). Interessantemente, linfócitos Th17 também se mostraram migrar mais eficientemente através da barreira hemato-encefálica do que células Th1 (Kebir et al., 2007). Assim, essas evidências fornecem uma base sólida para a hipótese de um evento autoimune inflamatório desencadeando a EM.

A interdependência entre inflamação focal, difusa, neurodegeneração e suas contribuições para os déficits clínicos permanece ambígua (Leray et al, 2010). No estudo feito por Leray, os resultados demonstraram que a progressão da incapacidade na EM depende da inflamação focal. Na EM recidivante a extensão do dano axonal está relacionada com o grau de inflamação (Trapp et al., 1998). Porém, alguns autores defendem que, embora a inflamação possa não representar tipicamente um fator precipitador das doenças neurodegenerativas, há uma emergente evidência em modelos animais que a resposta inflamatória envolvendo micróglia e astrócitos contribui para a progressão da doença (Glass et al., 2010).

Em autópsias de pacientes com EM de longa data são encontradas células T perivasculares como regra. Poucos oligodendrócitos estão presentes. Astrócitos reativos podem estar presentes na borda da lesão, mais proeminente, porém existe uma densa gliose fibrosa. Em contraste com essas lesões, aparentemente inertes, macrófagos digerindo produtos da mielina podem estar presentes na borda das lesões, principalmente acompanhados por células T perivasculares e parenquimatosas, indicando a destruição da mielina em curso (Stadelmann et al., 2010). Esses dados indicam sinais de processo inflamatório acontecendo mesmo em doença de longa data e, portanto, se contrapondo às recentes evidências de ausência de inflamação em EM de longo percurso. Assim, os sinais de dano axonal são rotineiramente encontrados na borda das lesões de lenta expansão. Foi proposto que eles fossem um correlato patológico da progressão da doença. Em geral, a infiltração de células T diminui ao longo do tempo e é marcadamente reduzida em estágios avançados da EM. Além disso, essa lenta expansão das lesões pode ser encontrada após o transplante de medula óssea,

sugerindo que elas são conduzidas, principalmente, por uma resposta imune residente no SNC (Stadelmann et al., 2010).

A princípio, várias possíveis inter-relações entre inflamação, desmielinização e dano axonal podem ser previstas. A maioria das teorias favoráveis assume que inflamação e desmielinização estão estreitamente relacionadas. Mecanismos inflamatórios, tais como anticorpos, células T, macrófagos e seus produtos levam a desmielinização na maioria dos pacientes. O comumente usado modelo EAE reflete esses aspectos da fisiopatologia (Wekerle, 2008). Mesmo supondo que seja apenas uma premissa bastante divulgada em função de uma gama maior de estudos, até o presente momento, a hipótese de inter-relação direta entre inflamação e desmielinização pode ser a mais viável. Porém, é notável que recentemente outros cenários têm sido desenvolvidos, nos quais oligodendrócitos danificados e destruição da mielina são considerados eventos primários, então seguidos por ativação e proliferação de micróglia local e somente mais tarde invasão de células inflamatórias da circulação. (Henderson, et al., 2009; Barnett, et al., 2006).

A disfunção de astrócitos precede a desmielinização em dois modelos experimentais de desmielinização inflamatória (Sharma et al., 2010). Nas lesões da neuromielite óptica (NMO), anticorpos específicos contra a proteína de membrana de astrócitos aquaporina 4 (AQP-4) a destrói, quer através de complemento ativado, por mecanismo de citotoxicidade celular dependente, ou por ambos mecanismos. Por analogia com NMO pode-se especular que os astrócitos também possam estar envolvidos na patogênese dos danos à mielina e oligodendrócitos. Foi visto que sobrenadantes da microglia ativada por lipopolissacarídeo (LPS) podem induzir distrofia nos astrócitos *in vitro* (Sharma et al., 2010). Foi descrito que micróglia ativada por LPS produz um grande número de moléculas, entre elas a interleucina-1, fator de necrose tumoral alfa e óxido nítrico, que podem prejudicar a função astrocitária *in vitro* (Retamal et al., 2007). Vale ressaltar que embora a disfunção astrocítica possa ser o evento primário na EM, o componente autoimune estará presente se comprovada a analogia com neuromielite óptica, o que corrobora mais uma vez a hipótese autoimune da doença. Evidente, então, torna-se a necessidade de desenvolvimento de estudos com modelos que explorem melhor o papel dos astrócitos na EM.

Os canabinóides estão sendo estudados como potenciais agentes no tratamento da EM por exercerem propriedades imunossupressoras em cinco principais vias: inibição de proliferação celular, indução de apoptose, inibição do recrutamento de células mielóides derivadas da medula óssea; inibição da produção de citocinas, quimiocinas e indução de células T regulatórias. A ativação de receptores canabinóides do tipo CB-2 mostrou afetar a

ativação de citocinas e quimiocinas, promovendo uma mudança de perfil de expressão de um fenótipo pró-inflamatório das células Th1 para um fenótipo anti-inflamatório de Th2 (Klegeris et al., 2003; Agudelo et al., 2008). Da mesma forma, os endocanabinóides inibem nos astrócitos e micróglia a produção de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (Molina-Holgado et al., 1997; Ortega-Gutiérrez et al., 2005a; Stella, 2009). A ativação de receptores canabinóides ou a modulação dos níveis de endocanabinóides suprime a resposta inflamatória crônica através da atenuação de mediadores pró-inflamatórios exercendo, então, efeitos protetores nos neurônios e oligodendrócitos (S.Rossi et al., 2010). Assim, o uso de agentes canabinóides aparece como um tratamento efetivo da EM, ainda em fase experimental, confirmando o papel primordial da inflamação na neurodegeneração

Em contrapartida, há evidências que apóiam a existência de progressão da EM sem a presença da inflamação, corroborando a hipótese de que não é somente a inflamação autoimune a responsável pela neurodegeneração, podendo essa ser o evento primordial da doença. A EM frequentemente progride nos estágios mais tardios da doença sem evidências de inflamação aguda nos exames de imagens e com resultados desprezíveis com a terapia anti-inflamatória. Além disso, sinais de neurodegeneração podem ser detectados precocemente na doença (Stadelmann et al., 2010).

Para Stadelmann, em algumas apresentações clínicas e estágios da doença, o processo inflamatório não é o desencadeante, nem tão pouco, o evento principal responsável pela progressão dos sintomas (Stadelmann et al., 2010).

Uma perspectiva de entendimento sobre este fenômeno seria a relação entre dano inflamatório agudo em células neurais e danos tardios, levando a neurodegeneração. O tipo de inflamação que prevalece na fase crônica da doença e seu efeito no tecido alvo não são bem compreendidos. A recente identificação de um alvo astrocítico da reação imunológica numa doença estreitamente semelhante à EM, nomeada neuromielite óptica, levanta a questão se realmente a estrutura alvo na EM é necessariamente a bainha de mielina (Stadelmann et al., 2010).

A ausência de inflamação, principalmente na EM crônica, têm sido observada com frequência em estudos atuais. A destruição da mielina em curso, associada à degeneração neuronal, é vista no córtex de pacientes com EM crônica na ausência de inflamação do parênquima (Frischer et al., 2010). Em pacientes mais idosos com a doença de longa duração e que apresentam lesão axonal importante, o infiltrado inflamatório diminuiu para níveis semelhantes aos encontrados em controles saudáveis de idade comparável. (Frischer et al., 2010).

Ficou evidente nesse estudo, que faltam estudos para determinar o tipo de inflamação prevalente na fase crônica e seu efeito nas células da neuroglia e nos neurônios. Além disso, faltam estudos para esclarecer o papel da neurodegeneração na EM progressiva.

CONCLUSÃO:

É fundamental esclarecer o envolvimento da inflamação no processo degenerativo. O uso de modelos experimentais que utilizem oligodendrócitos e astrócitos danificados, levando à destruição da mielina, podem elucidar aspectos da fisiopatologia da EM como o fator desencadeante e a relação entre dano oligodendroglial, inflamação e degeneração axonal.

O presente estudo contribuiu para a construção da hipótese da relação entre o desenvolvimento de variados tipos clínicos da EM com os possíveis fatores neuropatológicos. Como existe uma enorme lacuna na literatura, estudos que busquem compreender a variabilidade de apresentações, bem como de respostas aos tratamentos indicados, tornam-se fundamentais para uma melhor abordagem dos pacientes que sofrem em decorrência da EM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Brucklacher-Waldert V, Stürner K, Kolster M, Wolthausen J, Tolosa E. Phenotypical and functional characterization of helper 17 cells in multiple sclerosis. *Brain*, 2009; 132: 3329-3341.

Callegaro D. Esclerose múltipla. In: Nitrini R, Bacheschi L A (orgs.), *A neurologia que todo médico deve saber*. São Paulo: Atheneu, 2005. P. 335-340.

Das Sarma J, Kenyon LC, Hingley ST, Shindler KS. Mechanisms of Primary Axonal Damage in a Viral Model of Multiple Sclerosis. *J neurosci*, 2009; 29: 10272-10280.

Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, Sorensen PS, Lassmann H. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*, 2009; 132: 1175–1189.

Glass CK, Saijo K, Winner B, et al. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell*, 2010; 140: 918-934.

Hammond SR, English DR, McLeod JG. The age-range of risk of developing multiple sclerosis. Evidence from a migrant population in Australia. *Brain*, 2000; 123: 968-974.

Horga A, Tintoré M. Natalizumab para la esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Neurología*, 2011; 26: 357-368.

Korn T. Pathophysiology of multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 2008; 255[suppl 6]: 2-6.

Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, Edan G. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*, 2010; 133: 1900-1913.

Lovas G, Szilágyi N, Majtényi K, Palkovits M, Komoly S. Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. *Brain*, 2000; 123: 308-317.

McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of neurology*, 2001;50:121–127.

Moreira MA, Felipe E, Mendes MF, Tilbery CP. Esclerose múltipla. Estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos. *Arq neuropsiquiatria*, 2000;58:460-466.

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *The new england journal of medicine*, 2006;354:899-910.

Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann neurol*, 2005;58:840–846 .

Rossi S, Bernardi G, Centonze D. The endocannabinoid system in the inflammatory and neurodegenerative processes of multiple sclerosis and of amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental neurology*, 2010; 224: 92–102.

Sadiq S. Esclerose múltipla. In: Merritt (orgs.), *Tratado de Neurologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. p.871-890.

Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*, 2010;133:1914-1929.

Stadelmann C, Wegner C, Brück W. Inflammation, demyelination, and degeneration — Recent insights from MS pathology. *Biochimica et Biophysica acta*, 2011;1812:275-282.

Tilbery C P. Esclerose múltipla. In: Melo-Souza SE (org.). *Tratamento das doenças neurológicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. P. 624-628.

Vercelli, D. Genetics, epigenetics, and the environment: switching, buffering, releasing. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113(3): 381-386.

Vercellino M, Masera S, Lorenzatti M, et al. Demyelination, Inflammation, and Neurodegeneration in Multiple Sclerosis Deep Gray Matter. *J Neuropathol exp neurol*, 2009; 68:489-502.

Wegner C, Stadelman C, Pfortner R, et al. Laquinimod Interferes With Migratory Capacity Of T Cells And Reduces IL-17 Levels, Inflammatory Demyelination And acute axonal damage in mice with experimental autoimmune Encephalomyelitis. *Journal of neuroimmunology*, 2010;

