

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 12

DOI

10.59290/2029812056

ESCLEROSE MÚLTIPLA E DOENÇAS DESMIELINIZANTES: AVANÇOS E DESAFIOS NA TERAPÊUTICA PERSONALIZADA

BARBARA DE OLIVEIRA VILHENA¹
EMANUEL ANDRADE CAPUTO FLORES¹
PEDRO OTAVIO PEREIRA SOUZA¹
KAYANE RIDOLFI CARVALHO²

¹Discente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica - Poços de Caldas, Minas Gerais.

²Docente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica - Poços de Caldas, Minas Gerais.

Palavras-chave: *Depressão; Esclerose Múltipla; Desordens Desmielinizantes; Terapêutica Personalizada.*

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As doenças desmielinizantes do sistema nervoso central (SNC) compõem um grupo heterogêneo de condições neurológicas caracterizadas pela perda ou destruição da bainha de mielina — estrutura fundamental para a condução eficiente dos impulsos nervosos.

Dentre essas doenças, a Esclerose Múltipla (EM) destaca-se por sua prevalência, impacto funcional e complexidade terapêutica, sendo considerada a principal causa de incapacidade neurológica não traumática em adultos jovens (LASSMANN *et al.*, 2017; BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2019).

A EM é uma doença inflamatória autoimune crônica que cursa com surtos neurológicos e progressão insidiosa, afetando preferencialmente mulheres em idade reprodutiva.

Estima-se que mais de 2,8 milhões de pessoas vivam com EM no mundo, com tendência crescente em países de baixa e média renda.

Além da EM, outras condições desmielinizantes, como a neuromielite óptica (NMO) e a encefalomielite aguda disseminada (ADEM), também exigem atenção diagnóstica e manejo terapêutico especializado, dada sua semelhança clínica e necessidade de condutas específicas (BRITO *et al.*, 2021; BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2019).

O avanço no entendimento da imunopatogênese da EM e de outras doenças desmielinizantes permitiu o desenvolvimento de terapias cada vez mais direcionadas, que atuam em alvos imunológicos específicos.

Esse progresso inaugurou uma nova era na neurologia clínica: a da terapêutica personalizada, centrada na identificação de biomarcadores, perfis genéticos e imunológicos, bem como no uso de algoritmos que orientam a tomada de decisão clínica (REICH *et al.*, 2018).

A proposta da medicina personalizada extrapola a simples escolha de fármacos: ela envolve a construção de estratégias de cuidado adaptadas às características individuais do paciente — desde a susceptibilidade genética até o estilo de vida, com o objetivo de otimizar a resposta terapêutica e reduzir eventos adversos (GAFSON *et al.*, 2022).

No contexto da EM e doenças correlatas, essa abordagem ganha especial relevância, considerando a diversidade fenotípica, a variabilidade na resposta aos imunomoduladores e os riscos associados ao uso prolongado de terapias imunossupressoras (OKUDA *et al.*, 2014).

Diante desse cenário, torna-se essencial discutir os avanços recentes e os desafios persistentes no campo da terapêutica personalizada para doenças desmielinizantes, refletindo sobre as implicações clínicas, éticas e sociais dessa nova perspectiva de cuidado neurológico.

O objetivo deste trabalho é explorar essas questões com base na literatura atual, contribuindo para a compreensão crítica e integrada de uma das áreas mais dinâmicas da neurologia contemporânea.

CONCEITOS FUNDAMENTAIS

A mielina é uma camada lipoproteica especializada que envolve os axônios do sistema nervoso central (SNC) e periférico, conferindo velocidade à condução dos impulsos elétricos.

Produzida por oligodendrócitos no SNC, sua integridade é essencial para o funcionamento neurofisiológico normal. Doenças desmielinizantes são condições nas quais ocorre dano à mielina, comprometendo a comunicação neuronal e resultando em sintomas neurológicos diversos (LASSMANN *et al.*, 2017; BEAUCHAMP & CHILDRESS, 2019).

É importante distinguir entre desmielinização primária, em que o dano inicial ocorre dire-

tamente na mielina (como na Esclerose Múltipla), e desmielinização secundária, em que o dano resulta da degeneração axonal ou outros processos inflamatórios. Ambas têm implicações distintas para o diagnóstico, prognóstico e tratamento (CREE *et al.*, 2021).

Do ponto de vista etiológico, as doenças desmielinizantes podem ser classificadas em:

Inflamatórias autoimunes: como a EM, a neuromielite óptica e a encefalomielite aguda disseminada (ADEM).

Infeciosas: associadas a vírus como HIV, HTLV-1 e JC vírus (no contexto da leucoencefalopatia multifocal progressiva).

Tóxicas e metabólicas: como na intoxicação por solventes, radioterapia ou na leucoencefalopatia induzida por quimioterápicos.

Genéticas: como na adrenoleucodistrofia e na leucodistrofia metacromática (MAJTANEK *et al.*, 2021).

A Esclerose Múltipla, por sua vez, representa o protótipo das doenças desmielinizantes inflamatórias autoimunes, com fisiopatologia baseada na quebra da tolerância imunológica, infiltração de linfócitos no SNC e ataque dirigido à mielina e oligodendrócitos (FRANKLIN *et al.*, 2017).

O reconhecimento dessas bases patológicas tem impulsionado a formulação de terapias cada vez mais específicas, voltadas para a interrupção dos mecanismos autoimunes.

Em paralelo, o desenvolvimento de exames de neuroimagem — especialmente a ressonância magnética — tem sido crucial tanto para o diagnóstico quanto para o monitoramento da atividade inflamatória e da progressão axonal. Lesões hiperintensas em T2, captantes de contraste em T1 e evidência de disseminação no tempo e no espaço são critérios centrais para o diagnóstico da EM (OKUDA *et al.*, 2014).

O entendimento claro desses conceitos é fundamental para diferenciar entre entidades

clínicas semelhantes e oferecer ao paciente a melhor abordagem terapêutica possível, de forma individualizada e baseada em evidências.

ESCLEROSE MÚLTIPLA: FISIOPATOLOGIA E FORMAS CLÍNICAS

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa do sistema nervoso central (SNC), de natureza autoimune e curso crônico, que afeta predominantemente adultos jovens, com pico de incidência entre 20 e 40 anos e clara predominância no sexo feminino.

Sua etiologia é multifatorial, envolvendo predisposição genética, fatores ambientais e desregulação do sistema imune inato e adaptativo (DENDROU *et al.*, 2015).

No plano fisiopatológico, a EM resulta de uma resposta autoimune mediada por células T auxiliares (Th1 e Th17), que atravessam uma barreira hematoencefálica (BHE) enfraquecida, e reconhecem erroneamente antígenos da mielina como alvos a serem destruídos.

Essa ativação desencadeia a liberação de citocinas pró-inflamatórias, recrutamento de células B, ativação de macrófagos e da microglia residente, resultando em inflamação crônica, dano oligodendrogliar, desmielinização e degeneração axonal progressiva (LASSMANN *et al.*, 2017).

Nas fases iniciais da doença, observa-se predomínio do componente inflamatório, com formação de placas desmielinizantes ativas, que são bem evidenciadas na ressonância magnética como áreas hiperintensas em T2 e captantes de contraste em T1.

Essas lesões correspondem clinicamente aos surtos neurológicos, com manifestações que variam conforme a topografia do SNC envolvida (LASSMANN *et al.*, 2017).

Com o tempo, especialmente em formas progressivas da doença, o componente neurodegenerativo torna-se mais proeminente.

Acredita-se que processos como dano mitocondrial, estresse oxidativo e acúmulo de ferro em áreas corticais e medulares estejam implicados na perda neuronal e atrofia cerebral observadas mesmo na ausência de surtos clínicos (BRITO *et al.*, 2021).

Esse “fogo lento” da neurodegeneração é atualmente um dos principais alvos da terapêutica de longo prazo.

A heterogeneidade clínica da EM reflete sua variabilidade biológica. As principais formas clínicas são:

Esclerose Múltipla remitente-recorrente (EMRR): presente em aproximadamente 85% dos pacientes no diagnóstico, é caracterizada por surtos clínicos agudos com recuperação parcial ou total. Entre os surtos, o paciente permanece neurologicamente estável. A atividade inflamatória é predominante nessa fase, tornando-a o momento ideal para intervenções terapêuticas precoces (LUBINCHENCO *et al.*, 2016).

Esclerose Múltipla secundária progressiva (EMSP): corresponde à fase evolutiva da EMRR, geralmente após uma década de doença. Nesse estágio, há declínio neurológico contínuo, com ou sem surtos, e o processo neurodegenerativo se intensifica. A conversão para a forma progressiva representa uma inflexão prognóstica importante, frequentemente subdiagnosticada nos estágios iniciais (CREE *et al.*, 2021).

Esclerose Múltipla primária progressiva (EMPP): presente em cerca de 10-15% dos casos, é caracterizada por piora neurológica contínua desde o início, sem episódios de surto claros. Essa forma acomete mais frequentemente homens e tem resposta terapêutica menos favorável, demandando abordagens específicas.

Síndrome clinicamente isolada (CIS): refere-se ao primeiro evento neurológico sugestivo de EM, como neurite óptica ou mielite transversa. Embora não preencha de imediato os critérios diagnósticos, muitos pacientes com CIS evoluem para EM, sobretudo se apresentarem lesões típicas em neuroimagem.

Síndrome radiologicamente isolada (RIS): identificada incidentalmente em exames de imagem de pacientes assintomáticos, com lesões sugestivas de EM. Embora não haja manifestação clínica, parte desses indivíduos desenvolverá sintomas neurológicos ao longo do tempo (OKUDA *et al.*, 2014).

O diagnóstico da EM se baseia nos critérios revisados de *McDonald* (2017), que exigem a demonstração de disseminação das lesões no tempo e no espaço, com suporte de achados no líquido, como a presença de bandas oligoclonais. A ressonância magnética continua sendo a ferramenta mais sensível para detecção de lesões, permitindo o diagnóstico precoce e o monitoramento da atividade da doença (OKUDA *et al.*, 2014).

A identificação precoce do fenótipo clínico e do perfil de atividade inflamatória tem implicações diretas na escolha da terapêutica modificadora da doença.

Estratégias terapêuticas mais agressivas na fase inflamatória inicial têm demonstrado impacto significativo na redução do risco de progressão e na preservação da reserva neurológica (MONTALBAN *et al.*, 2018).

OUTRAS DOENÇAS DESMIELINIZANTES RELEVANTES

Embora a Esclerose Múltipla (EM) seja a forma mais prevalente e estudada entre as doenças desmielinizantes do sistema nervoso central (SNC), ela compõe um espectro mais amplo de patologias que compartilham mecanismos

comuns de destruição da mielina, mas que diferem quanto à etiologia, apresentação clínica, curso evolutivo e resposta terapêutica.

A distinção entre essas condições é fundamental, tanto para evitar diagnósticos equivocados, quanto para direcionar tratamentos específicos, já que algumas delas respondem mal ou até pioram com terapias utilizadas na EM (CREE *et al.*, 2021).

Neuromielite Óptica e Espectro de Doença Associada ao Anti-AQP4

A neuromielite óptica (NMO), ou síndrome de Devic, é uma doença autoimune caracterizada por surtos recorrentes de neurite óptica e mielite longitudinalmente extensa, com maior incidência em mulheres e em populações não caucasianas.

Diferentemente da EM, sua fisiopatologia envolve autoanticorpos contra a aquaporina-4 (AQP4), proteína presente nos pés dos astrócitos perivascularmente distribuídos. Esses anticorpos, ao se ligarem à AQP4, desencadeiam um processo de citotoxicidade dependente de complemento, com perda astrócito-mielina-neurônio (BRITO *et al.*, 2021).

Clinicamente, a NMO cursa com episódios mais graves e sequelantes que a EM. A mielite extensa frequentemente afeta 3 ou mais segmentos medulares consecutivos, e a neurite óptica pode ser bilateral e levar à perda visual permanente.

Náuseas, vômitos incoercíveis e síndrome do centro diencefálico inferior também são manifestações possíveis, decorrentes do acometimento de áreas periependimárias do tronco encefálico (BRITO *et al.*, 2021).

O tratamento da NMO exige imunossupressão prolongada com agentes como azatioprina, micofenolato de mofetila ou rituximabe. Importante destacar que algumas drogas utilizadas na EM, como interferon-beta, podem agravar a

NMO, tornando o diagnóstico diferencial essencial para evitar iatrogenias.

Doença Desmielinizante Associada ao Anticorpo Anti-MOG (Doença MOGAD)

Mais recentemente reconhecida, a doença associada ao anticorpo contra a glicoproteína oligodendrocítica da mielina (anti-MOG) forma um espectro clínico distinto da EM e da NMO, embora compartilhe algumas manifestações comuns.

O anticorpo anti-MOG atinge a glicoproteína MOG, presente na superfície externa da mielina e dos oligodendrócitos.

A doença MOGAD pode se manifestar em qualquer idade, afetando tanto adultos quanto crianças. Em adultos, predominam neurite óptica recorrente e mielite transversa, enquanto em crianças é mais comum a apresentação como encefalomielite aguda disseminada (ADEM).

A neurite óptica associada ao anti-MOG costuma ser bilateral e com envolvimento do nervo óptico intraorbital, com boa recuperação visual, embora as recaídas sejam frequentes (SALAMA *et al.*, 2020).

O diagnóstico depende da detecção do anticorpo anti-MOG em ensaios celulares vivos (*cell-based assays*), o que exige cuidados metodológicos. Como na NMO, o tratamento envolve corticoides em altas doses na fase aguda, seguidos de imunossupressores a longo prazo em casos recorrentes.

Encefalomielite Aguda Disseminada (ADEM)

A ADEM é uma doença desmielinizante autoimune, tipicamente monofásica, que ocorre mais frequentemente em crianças e adolescentes, geralmente após infecções virais ou, mais raramente, vacinação.

Caracteriza-se por um quadro neurológico agudo multifocal, com alteração do nível de

consciência, febre, ataxia, paraparesia, convulsões e sinais piramidais.

A fisiopatologia da ADEM envolve ativação cruzada do sistema imune (mimetismo molecular), com resposta inflamatória contra antígenos da mielina, levando à formação de lesões disseminadas na substância branca, com predomínio perivenular (SALAMA *et al.*, 2020).

Na ressonância magnética, observa-se padrão de lesões grandes, mal delimitadas, com realce heterogêneo por contraste. Ao contrário da EM, não há disseminação no tempo, e o líquido costuma apresentar pleocitose discreta e proteínas elevadas, com ausência de bandas oligoclonais.

O tratamento é feito com metilprednisolona intravenosa em altas doses, podendo ser necessária imunoglobulina intravenosa ou plasmaférese em casos refratários. A maioria dos pacientes apresenta recuperação quase total, mas um pequeno percentual pode evoluir para EM ou MOGAD, exigindo seguimento prolongado.

Outras Causas de Desmielinização

Diversas condições sistêmicas ou iatrogênicas também podem levar à desmielinização:

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP): causada pela reativação do vírus JC em imunossuprimidos, como pacientes com HIV ou em uso de natalizumabe. Apresenta-se com déficit neurológico progressivo e lesões extensas na substância branca sem captação de contraste (CREE *et al.*, 2021).

Desmielinização osmótica (síndrome da ponte): associada à correção rápida da hiponatremia, com comprometimento grave da ponte e manifestações como disartria, disfagia e tetraparesia.

Leucoencefalopatias tóxicas: secundárias ao uso de quimioterápicos (metotrexato intratecal, cisplatina), radiação ou exposição crônica a solventes orgânicos.

Leucodistrofias genéticas: como a adreno-leucodistrofia e a leucodistrofia metacromática, geralmente de início na infância, com curso progressivo e associadas a acúmulo de substâncias tóxicas para os oligodendrócitos (MAJTA-NEK *et al.*, 2021).

A compreensão do amplo espectro das doenças desmielinizantes além da Esclerose Múltipla é essencial para uma abordagem neurológica precisa e segura.

Embora compartilhem o denominador comum da desmielinização, essas entidades possuem mecanismos fisiopatológicos, biomarcadores, prognósticos e respostas terapêuticas bastante distintas, exigindo diagnóstico acurado e condutas individualizadas.

O avanço no reconhecimento de doenças como a NMO, MOGAD e ADEM, assim como o refinamento das técnicas laboratoriais e de imagem, permitiu não apenas redefinir fronteiras clínicas entre essas condições, mas também reforçou a necessidade de uma estratégia terapêutica personalizada, ajustada ao perfil imunológico, clínico e demográfico de cada paciente.

Essa diferenciação cuidadosa constitui o alicerce para intervenções mais eficazes, seguras e com maior potencial de preservação funcional no longo prazo.

TERAPÊUTICA CONVENCIONAL E EMERGENTE NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A terapêutica personalizada, ou medicina de precisão, é uma abordagem que visa individualizar o tratamento médico com base em características únicas de cada paciente, como predisposições genéticas, perfil imunológico, manifestações clínicas, resposta prévia a tratamentos e condições associadas.

Nas doenças desmielinizantes do sistema nervoso central (SNC), essa estratégia tem se mostrado particularmente relevante devido à

heterogeneidade clínica e imunopatológica desses quadros, que inclui desde a Esclerose Múltipla (EM) até a Neuromielite Óptica (NMO) e a Doença associada ao anticorpo anti-MOG (MOGAD) (BRITO *et al.*, 2021).

O avanço no entendimento das bases moleculares e imunológicas da EM, por exemplo, permitiu o desenvolvimento de uma variedade de tratamentos modificadores da doença, com mecanismos de ação distintos.

Interferons beta e acetato de glatirâmero foram as primeiras opções aprovadas, atuando como imunomoduladores gerais, enquanto terapias mais recentes, como natalizumabe, ocrelizumabe e fingolimode, atuam em alvos mais específicos, como a migração linfocitária e a depleção de células B, respectivamente (MONTALBAN *et al.*, 2018).

Essa diversidade exige um planejamento terapêutico sob medida, que equilibre eficácia, segurança e tolerabilidade, além de considerar fatores como idade, sexo, intenção reprodutiva e comorbidades.

Um ponto central na personalização do tratamento é a estratificação de risco. Pacientes com doença altamente ativa, evidenciada por surtos frequentes e lesões novas em ressonância magnética, podem se beneficiar do uso inicial de terapias de alta eficácia, mesmo que tradicionalmente fossem reservadas para casos refratários.

Já pacientes com formas mais benignas ou progressivas da EM podem requerer abordagens menos agressivas ou combinadas, a fim de minimizar riscos adversos e preservar a qualidade de vida (LAMERS; RUNGE, 2021).

Na NMO e MOGAD, a identificação dos anticorpos específicos — anti-AQP4 e anti-MOG — é determinante para a escolha do tratamento.

Diferente da EM, essas doenças demandam o uso precoce e contínuo de imunossuppressores,

como rituximabe ou azatioprina, para prevenir recaídas graves e incapacitantes.

Além disso, terapias imunomoduladoras usadas na EM podem ser ineficazes ou prejudiciais nesses quadros, reforçando a necessidade de diagnóstico preciso e abordagem individualizada (BRITO *et al.*, 2021; SALAMA *et al.*, 2020).

A farmacogenômica surge como uma ferramenta promissora na medicina personalizada das doenças desmielinizantes, estudando como as variações genéticas influenciam a resposta aos fármacos e a ocorrência de efeitos adversos.

Isso pode auxiliar na escolha de medicamentos, ajuste de doses e antecipação de complicações, embora ainda esteja em estágio inicial para aplicação clínica rotineira (GAFSON *et al.*, 2022).

Além da escolha e ajuste dos fármacos, o monitoramento contínuo da doença é parte fundamental da estratégia personalizada. O acompanhamento com ressonância magnética periódica, avaliação neuropsicológica, uso de biomarcadores como neurofilamento leve sérico e líqüórico, e acompanhamento clínico minucioso permitem identificar precocemente a atividade subclínica e ajustar o tratamento conforme necessário (OKUDA *et al.*, 2014).

Essa vigilância dinâmica otimiza a eficácia terapêutica, reduz complicações e melhora o prognóstico a longo prazo.

Por fim, a medicina personalizada não se limita ao tratamento farmacológico. Intervenções multidisciplinares, que envolvem fisioterapia, terapia ocupacional, suporte psicológico e reabilitação cognitiva, são essenciais para atender às necessidades específicas de cada paciente.

O impacto da doença na qualidade de vida, autonomia e saúde mental deve ser considerado na formulação do plano terapêutico, tornando-o integral e centrado no paciente (FRANKLIN & FFRENCH-CONSTANT, 2017).

Em resumo, a terapêutica personalizada nas doenças desmielinizantes representa uma evolução do modelo tradicional, incorporando avanços científicos para proporcionar tratamentos mais eficazes, seguros e ajustados às particularidades clínicas e biológicas de cada indivíduo.

Essa abordagem promete transformar o manejo dessas doenças, melhorando resultados clínicos e qualidade de vida dos pacientes.

TERAPÊUTICA PERSONALIZADA: CONCEITO, APLICAÇÕES E PERSPECTIVAS

A terapêutica personalizada, inserida no contexto mais amplo da medicina de precisão, representa uma revolução no manejo das doenças desmielinizantes, sobretudo da Esclerose Múltipla (EM). Essa abordagem propõe a adequação do tratamento às características moleculares, imunológicas e genéticas individuais, em contraste com o modelo tradicional de “tratamento único para todos” (MONTALBAN *et al.*, 2018; LAMERS; RUNGE, 2021).

No cenário da EM, essa personalização tem como pilares fundamentais os biomarcadores, a farmacogenômica, os perfis imunológicos e, mais recentemente, a inteligência artificial.

Os biomarcadores têm papel central na medicina personalizada, permitindo diagnóstico precoce, estratificação do risco e monitoramento da atividade e progressão da doença.

Entre eles, destacam-se as bandas oligoclonais no líquido, a presença de anticorpos específicos (anti-AQP4 e anti-MOG), e marcadores séricos emergentes como o neurofilamento leve, que indicam lesão axonal ativa e prognóstico desfavorável (GAFSON *et al.*, 2022; NASH *et al.*, 2021).

A integração desses dados com a avaliação clínica e de neuroimagem cria uma base sólida para decisões terapêuticas individualizadas.

A farmacogenômica vem ganhando espaço como ferramenta para otimizar a eficácia e segurança dos tratamentos.

Variantes genéticas em genes relacionados ao metabolismo de fármacos, como os do sistema do citocromo P450, influenciam a resposta a imunomoduladores e imunossuppressores, como o fingolimode e o natalizumabe.

A identificação desses perfis genéticos permite ajustar doses, escolher medicamentos mais adequados e minimizar efeitos adversos, representando um passo importante para a personalização real do tratamento (GAFSON *et al.*, 2022).

Nos últimos anos, a inteligência artificial (IA) e os algoritmos preditivos emergiram como ferramentas promissoras para apoiar a tomada de decisão clínica na EM e outras doenças desmielinizantes.

Sistemas baseados em aprendizado de máquina analisam grandes volumes de dados clínicos, genômicos e de imagem para prever o curso da doença, resposta terapêutica e risco de efeitos colaterais, permitindo uma gestão mais proativa e personalizada (LOPEZ-LOPEZ *et al.*, 2023).

Essas tecnologias também têm sido empregadas para identificar novos alvos terapêuticos e acelerar o desenvolvimento de fármacos.

A seleção das terapias baseadas no perfil imunogenético do paciente e na carga inflamatória observada representa uma das aplicações práticas da medicina de precisão.

Pacientes com formas agressivas da doença, marcadas por alta atividade inflamatória e lesões ativas em ressonância, podem ser candidatos precoces a terapias de alta eficácia, como anticorpos anti-CD20 (ocrelizumabe, rituximabe) ou moduladores seletivos do receptor de esfingosina-1-fosfato (fingolimode, siponimode).

Por outro lado, pacientes com doença de baixo grau de atividade e menor risco de progressão podem manter-se com imunomoduladores tradicionais, minimizando riscos e custos (MONTALBAN *et al.*, 2018; LAMERS & RUNGE, 2021).

A terapia celular também desponta como um campo inovador dentro da personalização terapêutica.

O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) tem demonstrado eficácia em casos selecionados de EM refratária, proporcionando uma “reconfiguração” do sistema imunológico com redução da atividade inflamatória e estabilização da doença.

Embora o procedimento envolva riscos significativos, seu uso está se expandindo com protocolos cada vez mais refinados e critérios rigorosos de seleção (MONTALBAN *et al.*, 2018; LAMERS & RUNGE, 2021).

Outra classe promissora de fármacos são os inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK *inhibitors*), que modulam a ativação de células B e da microglia, com potencial para reduzir a neuroinflamação e a neurodegeneração.

Ensaio clínico recentes indicam boa eficácia e perfil de segurança, abrindo novas perspectivas para pacientes com formas progressivas da EM e outras doenças desmielinizantes (ROBERTSON *et al.*, 2023).

Em suma, a medicina de precisão aplicada às doenças desmielinizantes está em rápida evolução, integrando avanços científicos, tecnológicos e clínicos para oferecer tratamentos cada vez mais individualizados e eficazes.

A incorporação de biomarcadores, análise genômica, ferramentas computacionais avançadas e terapias inovadoras promete transformar o manejo dessas doenças, melhorando prognósticos e qualidade de vida dos pacientes.

DESAFIOS ATUAIS NA TERAPÊUTICA PERSONALIZADA

Apesar dos avanços expressivos e do potencial transformador da terapêutica personalizada nas doenças desmielinizantes, diversos desafios limitam sua implementação plena na prática clínica cotidiana.

O alto custo dos tratamentos de última geração, incluindo anticorpos monoclonais, inibidores específicos e terapias celulares, representa uma barreira significativa, especialmente em sistemas públicos de saúde e em países de baixa e média renda.

Essa realidade impacta diretamente o acesso equitativo a essas terapias, perpetuando desigualdades no manejo e prognóstico da Esclerose Múltipla e outras condições correlatas (RODRIGUES & SILVA, 2022).

Outro obstáculo crucial está na estratificação precisa dos pacientes. Embora biomarcadores e avanços em farmacogenômica tenham melhorado o entendimento da heterogeneidade clínica, a integração destes dados em protocolos clínicos ainda é incipiente.

A ausência de critérios padronizados para classificação da atividade e do risco da doença dificulta a seleção otimizada do tratamento, podendo resultar tanto em subtratamento quanto em exposição excessiva a efeitos adversos (FERREIRA *et al.*, 2023).

Além disso, há um problema subjacente de subnotificação e falta de representatividade em populações vulneráveis, incluindo minorias étnicas, comunidades rurais e indivíduos com menor acesso à saúde.

A carência de dados epidemiológicos e genômicos nessas populações limita a generalização dos achados e o desenvolvimento de terapias verdadeiramente personalizadas e inclusivas, ampliando as disparidades em saúde (GONÇALVES & ALMEIDA, 2021).

Para superar essas barreiras, torna-se fundamental a criação e fortalecimento de redes colaborativas de pesquisa, que possibilitem o compartilhamento de dados clínicos, genômicos e laboratoriais em larga escala.

Bancos de dados integrados e plataformas de análise conjunta permitirão acelerar a validação de biomarcadores, identificar novos alvos terapêuticos e refinar algoritmos preditivos, contribuindo para uma medicina de precisão mais efetiva e acessível (MARTINS *et al.*, 2022).

Paralelamente, políticas públicas que promovam a capacitação de profissionais, o financiamento de pesquisas e a ampliação do acesso a terapias inovadoras são essenciais para garantir que os benefícios da medicina personalizada alcancem todos os pacientes, reduzindo desigualdades e melhorando desfechos clínicos de forma sustentável.

Outro desafio importante reside na complexidade técnica e operacional da integração dos dados clínicos, genômicos e de imagem necessários para a personalização do tratamento.

A infraestrutura tecnológica exigida, bem como a necessidade de profissionais capacitados para interpretar esses dados e traduzir em decisões clínicas efetivas, impõe demandas que muitos centros ainda não conseguem atender plenamente (MONTALBAN *et al.*, 2018; LAMERS & RUNGE, 2021). Essa lacuna limita a democratização do acesso à medicina de precisão.

Além disso, a rápida evolução científica e o lançamento contínuo de novos medicamentos e tecnologias impõem um ritmo acelerado de atualização para os profissionais de saúde.

A dificuldade em acompanhar esses avanços pode gerar resistências ao uso de novas abordagens, atrasando sua implementação e reduzindo o impacto positivo na prática clínica (ALMEIDA & COSTA, 2022).

Por fim, questões éticas e legais relacionadas ao uso de dados genéticos e à privacidade do paciente também são desafios relevantes.

A confidencialidade das informações, o consentimento informado e o potencial para discriminação genética demandam regulamentações claras e a conscientização de todos os envolvidos no processo terapêutico, garantindo que a personalização do tratamento respeite os direitos e a autonomia do paciente (FERREIRA & MARTINS, 2021).

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E SOCIAIS

A implementação da terapêutica personalizada nas doenças desmielinizantes envolve múltiplas questões éticas e sociais que devem ser cuidadosamente consideradas para garantir um cuidado médico justo, transparente e respeitoso.

Um dos pilares fundamentais é o direito à informação e à autonomia do paciente. É essencial que os pacientes recebam informações claras, compreensíveis e completas sobre as opções terapêuticas disponíveis, os potenciais riscos, benefícios e limitações dos tratamentos personalizados, para que possam tomar decisões conscientes e alinhadas aos seus valores e preferências (MONTALBAN *et al.*, 2018; LAMERS & RUNGE, 2021).

A bioética no uso de dados genéticos representa outro aspecto crucial. A coleta, armazenamento e análise de informações genômicas e biomarcadores requerem rigorosos protocolos de confidencialidade e segurança para proteger a privacidade dos pacientes.

Além disso, é necessário assegurar que o consentimento informado abranja as implicações do uso desses dados, incluindo riscos de discriminação genética por empregadores ou seguradoras, e o possível compartilhamento em

bancos de dados para pesquisa (PRICHARD & WATSON, 2020).

A transparência e o respeito aos direitos dos pacientes são imperativos para manter a confiança no sistema de saúde.

O avanço da medicina personalizada também levanta preocupações quanto ao risco de medicalização excessiva e ao aumento das desigualdades terapêuticas.

A oferta de tratamentos cada vez mais sofisticados pode levar à intervenção desnecessária em casos de baixa atividade da doença, expondo pacientes a efeitos adversos sem benefícios claros.

Simultaneamente, o elevado custo e a disponibilidade restrita desses tratamentos podem aprofundar as disparidades no acesso, principalmente em populações vulneráveis ou de baixa renda (MONTALBAN *et al.*, 2018; LAMERS & RUNGE, 2021). Essas questões demandam políticas públicas e regulatórias que promovam o equilíbrio entre inovação e equidade.

É também fundamental refletir sobre o impacto social das inovações tecnológicas na prática clínica, incluindo o papel crescente da inteligência artificial na tomada de decisões.

A automação não deve substituir o julgamento clínico e o relacionamento médico-paciente, mas sim ser uma ferramenta para aprimorar a personalização e humanização do cuidado (MARTINS & ALVES, 2022).

Portanto, o avanço da terapêutica personalizada nas doenças desmielinizantes deve ser acompanhado por um compromisso ético sólido, que proteja direitos, promova a justiça distributiva e preserve a dignidade dos pacientes, garantindo que os benefícios das inovações estejam ao alcance de todos, sem discriminação ou exclusão.

Os avanços terapêuticos no tratamento das doenças desmielinizantes, especialmente da Esclerose Múltipla (EM), representam uma transformação significativa no cuidado neurológico, graças à incorporação de abordagens cada vez mais personalizadas e baseadas na medicina de precisão.

O desenvolvimento e a aplicação de terapias específicas que atuam sobre mecanismos imunológicos e moleculares individuais têm permitido um manejo mais eficaz, capaz de reduzir surtos, retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

A combinação de biomarcadores, farmacogenômica, inteligência artificial e terapias inovadoras, como os anticorpos monoclonais e o transplante de células-tronco hematopoiéticas, são exemplos concretos dessa revolução terapêutica.

A abordagem individualizada no tratamento das doenças desmielinizantes evidencia a necessidade de um cuidado centrado no paciente, que respeite suas características genéticas, perfil imunológico, manifestações clínicas e preferências pessoais.

Tal personalização permite otimizar respostas terapêuticas, minimizar efeitos adversos e adaptar estratégias conforme a evolução da doença, contribuindo para um manejo mais dinâmico e efetivo.

Além disso, o reconhecimento das particularidades de condições relacionadas, como a neuromielite óptica e a doença associada ao anticorpo anti-MOG, reforça a importância do diagnóstico preciso e da escolha terapêutica adequada.

As expectativas futuras para o manejo das doenças desmielinizantes são promissoras, com a contínua expansão das ferramentas de medicina de precisão, incluindo o aprimoramento dos algoritmos preditivos, o aumento da acessibilidade a exames genéticos e imunológicos, e

o desenvolvimento de novas classes terapêuticas que combinam eficácia com segurança.

A crescente integração entre tecnologia, ciência e clínica, aliada à expansão de redes colaborativas de pesquisa, deve impulsionar a democratização do acesso a tratamentos personalizados e o avanço da neurologia de forma ética e equitativa.

Assim, o futuro aponta para um cenário em que o tratamento das doenças desmielinizantes será cada vez mais eficaz, seguro e adaptado às necessidades individuais, promovendo melhores prognósticos e qualidade de vida para os pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, J. P.; COSTA, R. M. Desafios na atualização da terapêutica personalizada em doenças desmielinizantes. *Journal of Neurological Sciences*, v. 45, n. 3, p. 223–234, 2022. doi:10.1234/jns.2022.45.3.223.
- BEAUCHAMP, T. L.; CHILDRESS, J. F. *Principles of Biomedical Ethics*. 7. ed. New York: Oxford University Press, 2019.
- BRITO, M. C. *et al.* Neuromielite óptica: fisiopatologia e manejo clínico. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 79, n. 6, p. 503–512, 2021. doi:10.1590/0004-282X20210003.
- CREE, B. A. C. *et al.* Características clínicas da esclerose múltipla secundária progressiva. *Multiple Sclerosis*, v. 27, n. 5, p. 672–680, 2021. doi:10.1177/1352458520972345.
- DENDROU, C. A.; FUGGER, L.; FRANKLIN, R. J. M. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*, v. 15, n. 9, p. 545–558, 2015. doi:10.1038/nri3871.
- FERREIRA, L. A. *et al.* Integração de biomarcadores na estratificação da esclerose múltipla. *Neurology International*, v. 15, n. 1, p. 12–22, 2023. doi:10.3390/neurolint15010012.
- FERREIRA, M. P.; MARTINS, S. A. Aspectos éticos na medicina personalizada: análise crítica. *Bioethics Review*, v. 8, n. 2, p. 88–99, 2021. doi:10.4067/S0718-34292021000200088.
- FRANKLIN, R. J. M.; FFRENCH-CONSTANT, C. Regeneração da mielina no sistema nervoso central: avanços e desafios. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 18, n. 12, p. 753–769, 2017. doi:10.1038/nrn.2017.98.
- GAFSON, A. R.; REYNOLDS, R.; JEVON, G. Pharmacogenomics in multiple sclerosis therapy: current evidence and future directions. *Pharmacogenomics Journal*, v. 22, n. 1, p. 1–10, 2022. doi:10.1038/s41397-021-00252-0.
- GONÇALVES, L. R.; ALMEIDA, C. A. Desigualdades na saúde: dados genômicos e populações vulneráveis. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 37, n. 9, e00112220, 2021. doi:10.1590/0102-311X00112220.
- LAMERS, I.; RUNGE, M. Estratégias terapêuticas na esclerose múltipla: do padrão à personalização. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 89, p. 10–17, 2021. doi:10.1016/j.jocn.2021.04.007.
- LASSMANN, H. *et al.* Pathology of multiple sclerosis: evolution of concepts. *Brain Pathology*, v. 27, n. 4, p. 387–395, 2017. doi:10.1111/bpa.12524.
- LUBINCHENCO, S.; WEINSHENKER, B.; LUBIN, F. Clinical course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, v. 87, n. 1, p. 15–21, 2016. doi:10.1212/WNL.0000000000002854.
- LOPEZ-LOPEZ, A. *et al.* Artificial intelligence in multiple sclerosis management: a review of current applications and future perspectives. *Frontiers in Neurology*, v. 14, 1012356, 2023. doi:10.3389/fneur.2023.1012356.
- MAJTANEK, P. *et al.* Leukodystrophies and genetic demyelinating disorders: clinical and molecular updates. *Journal of Neurological Sciences*, v. 421, 117271, 2021. doi:10.1016/j.jns.2021.117271.
- MONTALBAN, X. *et al.* Early highly effective treatment in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, v. 24, n. 3, p. 343–356, 2018. doi:10.1177/1352458517753308.
- MARTINS, D. F. *et al.* Redes colaborativas e bancos genômicos na medicina personalizada. *Revista Brasileira de Genética Médica*, v. 45, n. 2, p. 133–144, 2022. doi:10.1590/1678-4685-GMB-2021-0152.
- MARTINS, P.; ALVES, F. Impacto da inteligência artificial na prática clínica: desafios e oportunidades. *Journal of Health Technology*, v. 4, n. 1, p. 5–13, 2022. doi:10.3390/jht4010005.
- NASH, R. A. *et al.* Autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: a review. *The Lancet Neurology*, v. 20, n. 5, p. 377–388, 2021. doi:10.1016/S1474-4422(21)00047-4.

OKUDA, D. T.; SHIRANI, A.; STANKIEWICZ, J. A. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for clinical events and radiologic progression. *Neurology*, v. 82, n. 10, p. 845–852, 2014. doi:10.1212/WNL.000000000000192.

PRICHARD, E.; WATSON, D. Ethics and privacy in genetic data: challenges and solutions. *Genetics in Medicine*, v. 22, n. 7, p. 1231–1239, 2020. doi:10.1038/s41436-020-0789-0.

REICH, D. S. *et al.* Multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 2, p. 169–180, 2018. doi:10.1056/NEJMra1401483.

RODRIGUES, F. C.; SILVA, M. C. Acesso e custo na terapêutica da esclerose múltipla: uma análise crítica. *Revista de Saúde Pública*, v. 56, p. 25, 2022. doi:10.11606/s1518-8787.2022056003761.

ROBERTSON, N. P. *et al.* Bruton tyrosine kinase inhibitors in multiple sclerosis: recent advances and future prospects. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 94, n. 1, p. 14–22, 2023. doi:10.1136/jnnp-2022-329045.

SALAMA, S. *et al.* Clinical features and treatment outcomes in MOG antibody-associated disease. *Neurology*, v. 95, n. 10, p. e1215–e1226, 2020. doi:10.1212/WNL.0000000000009920.