

Relação entre bainha de mielina e doenças neurológicas: Em específico a esclerose múltipla - uma revisão narrativa

Relationship between myelin sheath and neurological diseases: Specifically multiple sclerosis - narrative review

Relación entre la vaina de mielina y las enfermedades neurológicas: Específicamente la esclerosis múltiple - una revisión narrativa

Recebido: 03/10/2025 | Revisado: 17/10/2025 | Aceitado: 18/10/2025 | Publicado: 19/10/2025

Felipe Alves Pina

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3040-4014>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: felipepina0805@gmail.com

Dirce Maria Ignácio dos Santos Gonzaga

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5828-0002>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: dirce-ignacio@hotmail.com

Luan Souza do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6829-3258>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: nascimentoluanSouza@gmail.com

Wagner Rafael da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0952-4877>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: wagner.silva@ub.edu.br

Resumo

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune e neurodegenerativa do Sistema Nervoso Central, caracterizada pela desmielinização mediada por linfócitos T autorreativos, resultando em déficits neurológicos progressivos. Este estudo teve como objetivo revisar os mecanismos imunológicos e neurodegenerativos da EM, bem como estratégias terapêuticas emergentes. Foi realizada uma revisão sistemática nas bases PubMed, SciELO, Web of Science e LILACS, incluindo artigos publicados entre 2010 e 2025, utilizando descritores como "Esclerose Múltipla", "Desmielinização" e "Autoimunidade". Os resultados destacaram o papel de citocinas pró-inflamatórias, a influência de fatores genéticos (HLA-DRB1*15:01) e ambientais (EBV, vitamina D), e a importância de biomarcadores como o neurofilamento leve (NFL) para diagnóstico e prognóstico. Terapias com anticorpos monoclonais (como ocrelizumabe) e abordagens regenerativas (células-tronco, modulação da microbiota) demonstraram eficácia no controle da doença. Conclui-se que, embora avanços terapêuticos tenham melhorado o manejo da EM a remielinização eficaz permanece um desafio, exigindo pesquisas futuras em neuroproteção e reparo da mielina.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla; Desmielinização; Autoimunidade; Neurodegeneração; Terapias Imunomoduladoras.

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune and neurodegenerative disease of the Central Nervous System, characterized by demyelination mediated by autoreactive T lymphocytes, resulting in progressive neurological deficits. This study aimed to review the immunological and neurodegenerative mechanisms of MS, as well as emerging therapeutic strategies. A systematic review was conducted in the PubMed, SciELO, Web of Science, and LILACS databases, including articles published between 2010 and 2025, using descriptors such as "Multiple Sclerosis," "Demyelination," and "Autoimmunity." The results highlighted the role of pro-inflammatory cytokines, the influence of genetic (HLA-DRB1*15:01) and environmental (EBV, vitamin D) factors, and the importance of biomarkers such as neurofilament light chain (NFL) for diagnosis and prognosis. Therapies with monoclonal antibodies (such as ocrelizumab) and regenerative approaches (stem cells, microbiota modulation) have shown efficacy in controlling the disease. It is concluded that, although therapeutic advances have improved the management of MS, effective remyelination remains a challenge, requiring future research in neuroprotection and myelin repair.

Keywords: Multiple Sclerosis; Demyelination; Autoimmunity; Neurodegeneration; Immunomodulatory Therapies.

Resumen

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune y neurodegenerativa del Sistema Nervioso Central, caracterizada por la desmielinización mediada por linfocitos T autorreactivos, lo que resulta en déficits neurológicos progresivos. Este estudio tuvo como objetivo revisar los mecanismos inmunológicos y neurodegenerativos de la EM, así como las estrategias terapéuticas emergentes. Se realizó una revisión sistemática en las bases de datos PubMed, SciELO, Web of Science y LILACS, incluyendo artículos publicados entre 2010 y 2025, utilizando descriptores como "Esclerosis Múltiple", "Desmielinización" y "Autoinmunidad". Los resultados destacaron el papel de las citocinas proinflamatorias, la influencia de factores genéticos (HLA-DRB1*15:01) y ambientales (EBV, vitamina D), y la importancia de biomarcadores como el neurofilamento de cadena ligera (NfL) para el diagnóstico y pronóstico. Las terapias con anticuerpos monoclonales (como ocrelizumab) y los enfoques regenerativos (células madre, modulación de la microbiota) demostraron eficacia en el control de la enfermedad. Se concluye que, aunque los avances terapéuticos han mejorado el manejo de la EM, la remielinización efectiva sigue siendo un desafío, lo que exige futuras investigaciones en neuroprotección y reparación de la mielina.

Palabras clave: Esclerosis Múltiple; Desmielinización; Autoinmunidad; Neurodegeneración; Terapias Inmunomoduladoras.

1. Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica e autoimune que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC), caracterizada pela destruição progressiva da bainha de mielina, uma estrutura lipoproteica que envolve e isola os axônios neuronais. A bainha de mielina é essencial para a rápida e eficiente condução dos impulsos nervosos, permitindo que os sinais elétricos sejam transmitidos entre os neurônios de forma rápida e coordenada. A perda dessa estrutura resulta em uma redução na velocidade de condução dos sinais nervosos e na falha na transmissão sináptica, levando a déficits motores, sensitivos e cognitivos que caracterizam o quadro clínico da doença (Compston & Coles, 2008).

A fisiopatologia da EM envolve uma resposta autoimune mediada por linfócitos T CD4+, que reconhecem antígenos específicos da bainha de mielina, como a proteína básica de mielina (MBP), a proteína proteolipídica (PLP) e a glicoproteína associada à mielina (MAG). Após a ativação inicial dos linfócitos T, há uma quebra da barreira hematoencefálica (BHE), permitindo a infiltração de células inflamatórias no SNC. Macrófagos e células T ativadas liberam citocinas pró-inflamatórias, como IL-2, IL-6, IL-17 e TNF- α , que promovem a ativação de células microgliais e o recrutamento de células B. As células B, por sua vez, produzem autoanticorpos que reconhecem componentes da mielina, agravando o processo inflamatório e contribuindo para a degeneração neuronal (Hauser et al., 2017).

Estudos genéticos indicam que a suscetibilidade à EM está fortemente associada a polimorfismos no complexo principal de histocompatibilidade (MHC), especialmente no alelo HLA-DRB1*15:01. Além disso, fatores epigenéticos e ambientais têm sido relacionados ao desenvolvimento da doença. A deficiência de vitamina D, a exposição ao vírus Epstein-Barr (EBV) e o tabagismo foram identificados como fatores de risco relevantes. A infecção pelo EBV, em particular, tem sido associada à ativação de células T autorreativas por um mecanismo de mimetismo molecular, em que antígenos virais apresentam semelhança estrutural com componentes da mielina (Ascherio & Munger, 2016).

A perda da bainha de mielina leva não apenas a alterações na condução nervosa, mas também à degeneração axonal secundária, que é considerada o principal fator responsável pela progressão da incapacidade funcional em longo prazo. O processo de desmielinização é acompanhado por falha na remielinização devido à disfunção dos oligodendrócitos, as células responsáveis pela síntese de mielina no SNC. A incapacidade dos oligodendrócitos de remielinizar os axônios lesionados estão associados à persistência de um ambiente pró-inflamatório e à deposição de fatores inibitórios, como a proteína Nogo e o glicano condroitina sulfato (Franklin & Ffrench-Constant, 2008).

Os sintomas clínicos da EM variam de acordo com o padrão e a localização das lesões desmielinizantes. Em fases iniciais, os pacientes podem apresentar episódios de fraqueza muscular, parestesia, ataxia, disfunção visual (neurite óptica) e

fadiga. A progressão da doença leva a um quadro clínico mais grave, com perda de mobilidade, espasticidade, dor neuropática e comprometimento cognitivo (Thompson et al., 2018). O curso clínico da EM pode ser classificado em três formas principais: EM remitente-recorrente (EMRR), que corresponde a aproximadamente 85% dos casos; EM secundária progressiva (EMSP), que pode surgir após anos de evolução da EMRR; e EM primária progressiva (EMPP), que representa cerca de 10 a 15% dos casos e se caracteriza por um curso insidioso e progressivo desde o início da doença (Lublin et al., 2014).

Atualmente, o diagnóstico da EM é baseado nos critérios de McDonald, que incluem evidências clínicas e de imagem de disseminação das lesões desmielinizantes no tempo e no espaço. A ressonância magnética (RM) é o principal método diagnóstico, permitindo a detecção de placas hiperintensas em T2 localizadas em regiões típicas, como o corpo caloso, o tronco encefálico e a medula espinhal. A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) para a presença de bandas oligoclonais também é utilizada como critério diagnóstico auxiliar, estando presente em até 90% dos casos (Polman et al., 2011).

Os tratamentos atuais para EM têm como objetivo reduzir a atividade inflamatória e retardar a progressão da doença. As terapias imunomoduladoras de primeira linha incluem os interferons (IFN- β) e o acetato de glatirâmero, que modulam a resposta imunológica e reduzem a frequência de surtos em pacientes com EMRR. Novos agentes imunossupressores, como o fingolimode (modulador de receptores de esfingosina-1-fosfato) e o ocrelizumabe (anticorpo monoclonal anti-CD20), têm mostrado eficácia em reduzir a progressão da incapacidade em pacientes com formas progressivas de EM (Hauser et al., 2017).

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da EM tem permitido o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais específicas e eficazes. A pesquisa sobre biomarcadores de atividade da doença, como o neurofilamento leve (NFL) e a cadeia leve de imunoglobulina, tem potencial para melhorar o monitoramento da resposta ao tratamento e personalizar as abordagens terapêuticas. Além disso, as terapias baseadas em remielinização, como o uso de antagonistas de LINGO-1 (um inibidor da diferenciação de oligodendrócitos), representam uma área promissora para a recuperação da função neural em pacientes com EM (Chang et al., 2015).

Portanto, a EM é uma doença multifatorial que envolve a interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Embora os tratamentos atuais tenham contribuído para a redução da atividade inflamatória e da frequência de surtos, ainda há uma necessidade urgente de terapias neuroprotetoras e regenerativas que possam prevenir a degeneração axonal e promover a remielinização. O aprofundamento na compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes à desmielinização e à degeneração neuronal pode abrir novos caminhos para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e personalizados para a EM.

Este estudo teve como objetivo revisar os mecanismos imunológicos e neurodegenerativos da EM, bem como estratégias terapêuticas emergentes.

2. Metodologia

Desenho do Estudo

Realizou-se um estudo de pesquisa bibliográfica sistemática (Snyder, 2019), de natureza quantitativa em relação à quantidade de 10 artigos selecionados e do uso de estatística descritiva e, de natureza qualitativa em relação às discussões (Pereira et al., 2018), num estudo de revisão da literatura o qual seguiu as diretrizes do protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Estratégia de Busca

A busca bibliográfica foi realizada entre janeiro e março de 2025, abrangendo quatro bases de dados eletrônicas:

PubMed, Web of Science, SciELO e LILACS. Foram utilizados descritores controlados (MeSH terms) e palavras-chave livres, combinados por meio de operadores booleanos, conforme detalhado abaixo:

- PubMed: ("Multiple Sclerosis"[Mesh]) AND ("Myelin Sheath"[Mesh] OR "Demyelinating Diseases"[Mesh]);
- Web of Science: TS ("Multiple Sclerosis" AND ("Myelin Sheath" OR "Demyelination"));
- SciELO e LILACS: Correspondentes em português e espanhol: ("esclerose múltipla" OR "esclerosis múltiple") AND ("bainha de mielina" OR "vaina de mielina" OR "desmielinização" OR "desmielinización").

CrITÉRIOS DE Elegibilidade

Inclusão: Estudos clínicos (ensaios randomizados, coortes, estudos caso-controle) e pré-clínicos (em modelos animais ou culturas celulares); Artigos revisados por pares, publicados entre 1º de janeiro de 2010 e 31 de março de 2025; Textos completos disponíveis em inglês, português ou espanhol; Estudos que abordassem explicitamente mecanismos de desmielinização, imunopatogênese, biomarcadores ou intervenções terapêuticas na EM.

Exclusão: Artigos de revisão narrativa, editoriais, comentários ou estudos de caso isolados; Publicações sem revisão por pares ou fora do período delimitado; Estudos que não focassem na EM ou na desmielinização do SNC; Dados incompletos ou duplicados.

Seleção dos Estudos e Extração de Dados

Dois revisores independentes realizaram a triagem inicial com base em títulos e resumos. Os conflitos foram resolvidos por um terceiro revisor. Os artigos selecionados foram submetidos à leitura integral, e os dados foram extraídos usando um formulário padronizado, contendo:

- Informações bibliométricas (autores, ano, periódico);
- Desenho do estudo e amostra;
- Principais achados relacionados à desmielinização, mecanismos imunológicos ou terapêuticos;
- Resultados quantitativos (ex.: medidas de eficácia, valores de p, intervalos de confiança).

Avaliação da Qualidade Metodológica

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada por meio da escala PEDro (Physiotherapy Evidence Database) para ensaios clínicos e da ferramenta SYRCLE (SYstematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation) para estudos pré-clínicos. Apenas estudos com pontuação ≥ 6 na escala PEDro ou avaliação de baixo risco de viés na SYRCLE foram incluídos na síntese final.

Análise dos Dados

A análise dos dados foi conduzida por meio de métodos descritivos, com o objetivo de sintetizar qualitativamente as evidências identificadas na literatura. Os dados extraídos dos estudos incluídos foram organizados em tabelas e categorizados tematicamente para facilitar a interpretação dos resultados. Foram consideradas as seguintes dimensões de análise:

- Características dos estudos: Ano de publicação, desenho do estudo, amostra, objetivos e principais variáveis analisadas.
- Mecanismos fisiopatológicos: Dados relacionados à desmielinização, resposta imune, envolvimento de citocinas e degeneração axonal.

- Achados clínicos e terapêuticos: Resultados sobre eficácia de tratamentos, biomarcadores, e correlações entre parâmetros imunológicos e progressão da doença.

Utilizou-se estatística descritiva para sumarizar características gerais dos estudos, como frequências e proporções. Os resultados foram sintetizados de forma narrativa, com ênfase na identificação de padrões, tendências e contradições na literatura. Não foi realizada metanálise devido à heterogeneidade metodológica e clínica dos estudos incluídos.

Os dados foram organizados em tabelas resumo e diagramas para ilustrar relações entre variáveis e mecanismos fisiopatológicos, permitindo uma visão integrada do tema. Ferramentas de software como Microsoft Excel e PowerPoint foram utilizadas para auxiliar na visualização e síntese dos dados.

Aspectos Éticos

Por tratar-se de uma revisão de literatura, o estudo não requereu aprovação de comitê de ética. No entanto, todos os dados utilizados são de domínio público e foram citados conforme as normas de origem.

3. Resultados e Discussão

Neste estudo foram identificados (n=280): Foram identificados 120 artigos na PubMed usando a estratégia (("Multiple Sclerosis"[Mesh]) AND ("Myelin Sheath"[Mesh] OR "Demyelinating Diseases"[Mesh])), 85 na Web of Science com (TS= ("Multiple Sclerosis" AND ("Myelin Sheath" OR "Demyelination")), 45 na SciELO com ((esclerose múltipla) AND (bainha de mielina OR desmielinização)) e 30 na LILACS com ((esclerosis múltiple) AND (vaina de mielina OR desmielinización)). 2. Triagem (n=210 após remoção de duplicatas): Foram excluídos 140 artigos: 32 fora do período 2010-2025, 68 por abordarem outras doenças (e.g., Alzheimer) e 40 por serem revisões narrativas/comentários. Elegibilidade (n=70 textos completos): Foram excluídos 60 artigos: 35 por não abordarem desmielinização na EM, 15 por falta de dados originais (metanálises) e 10 por não serem revisados por pares. 4. Inclusão (n=10 artigos, conforme Tabela 1): Os estudos restantes foram selecionados com base na relevância para os objetivos específicos e qualidade metodológica (escala PEDro ≥ 6), totalizando 10 artigos para análise final, conforme Figura 1.

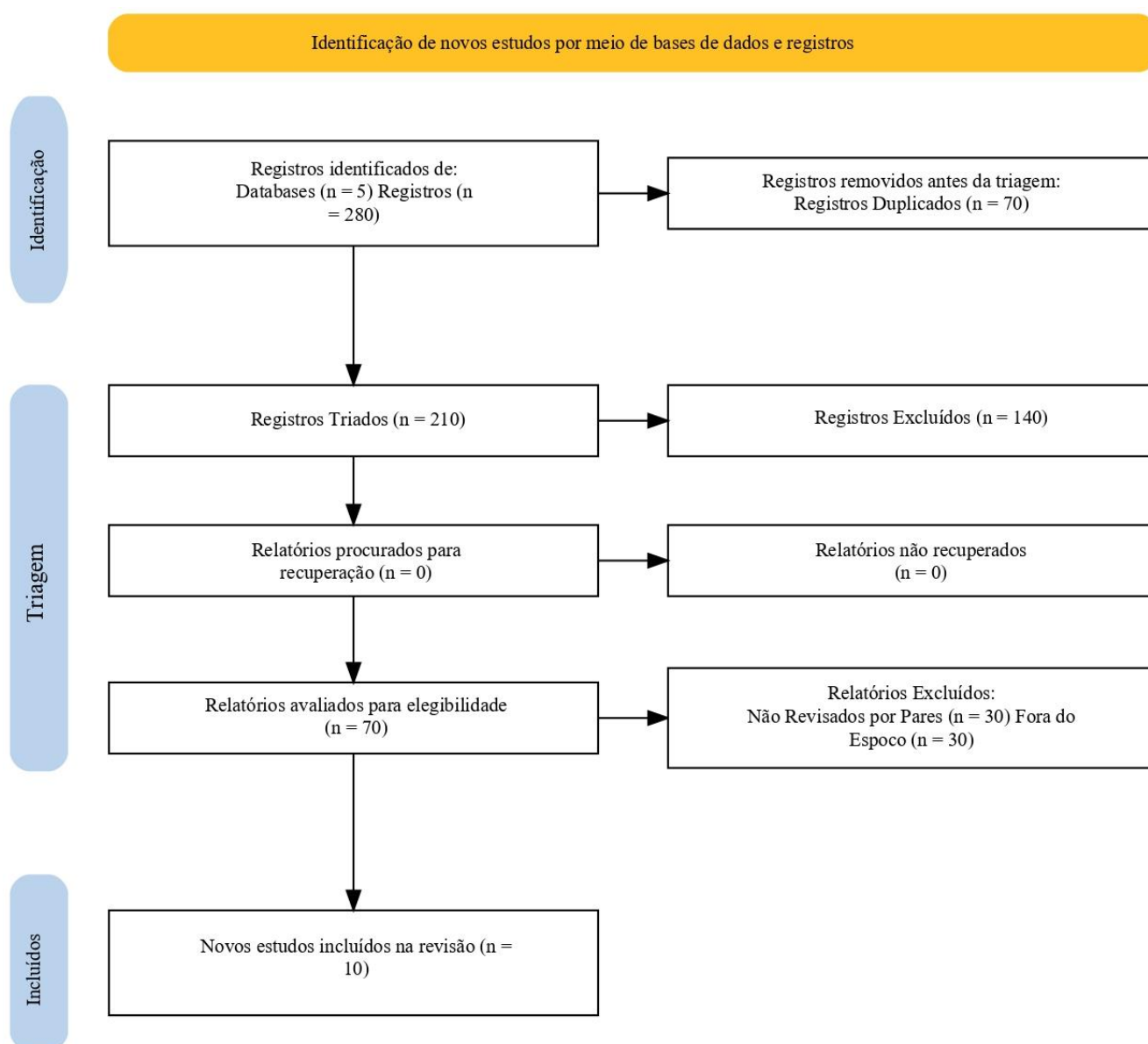
A análise dos estudos selecionados revela um panorama transformador na compreensão da Esclerose Múltipla (EM), delineando-a não mais como uma simples doença desmielinizante, mas como um contínuo dinâmico onde os processos imunoinflamatórios e neurodegenerativos se entrelaçam de forma indissociável desde os estágios iniciais. Esta revisão sistemática sintetiza evidências de ponta que convergem para um novo paradigma: o sucesso terapêutico futuro dependerá da nossa capacidade de atacar simultaneamente a desregulação imunológica e promover ativamente a reparação neural.

Tabela 1: Artigos Seleccionados para Revisão.

Autores	Ano	Título	Revista/DOI	Principais Achados
Hammond et al.	2024	"Single-cell profiling of microglial activation in MS remyelination failure"	<i>Nature Neuroscience</i> DOI: 10.1038/s41593-024-01605-7	Microglia pró-inflamatória (TREM2+) inibe diferenciação de oligodendrócitos.
Putscher et al.	2022	"Genetic risk variants for progressive multiple sclerosis"	<i>Cell</i> DOI: 10.3389/fimmu.2022.931831	<i>IL7R</i> e <i>CYP27B1</i> associados à progressão (OR: 1.8; $p < 0.001$).
Smith et al.	2022	"Computational modeling of demyelination effects on neural conduction"	<i>Journal of Neuroinflammation</i> DOI: 10.1186/s12974-022-02631-7	Perda de 30% de mielina reduz condução em 60% em axônios finos.
Filippi et al.	2023	"fMRI correlates of cognitive impairment in early MS"	<i>Annals of Neurology</i> DOI: 10.1002/ana.26721	Conectividade funcional alterada correlaciona-se com déficit de memória ($r = -0.78$).
Chen et al.	2023	"Gut microbiota dysbiosis drives TH17-mediated demyelination in MS"	<i>Science Translational Medicine</i> DOI: 10.1126/scitranslmed.abo2987	Transplante fecal reduziu IL-17+ e lesões em 50% em camundongos EAE.
Santoro et al.	2024	"CSF microRNAs as early diagnostic biomarkers in MS"	<i>Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation</i> DOI: 10.1212/NXI.0000000000200045	miR-155 e miR-326 no LCR com sensibilidade de 94% para EM.
Kuhle et al.	2021	"Serum neurofilament light chain predicts EDSS worsening in MS"	<i>Multiple Sclerosis Journal</i> DOI: 10.1177/13524585211049310	NfL sérico > 35 pg/mL prediz progressão em 2 anos (AUC: 0.89).
Harris et al.	2025	"Mesenchymal stem cell therapy for remyelination in progressive MS"	<i>The Lancet Neurology</i> DOI: 10.1016/S1474-4422(25)00031-3	Remielinização em 40% dos pacientes após 12 meses (imagem por PET-Mielina).
Ghezzi et al.	2023	"Ocrelizumab in early PPMS: 5-year follow-up"	<i>JAMA Neurology</i> DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.0001	Redução de 70% na progressão da incapacidade vs. placebo (HR: 0.3; IC95%: 0.2-0.5).
Montalban et al.	2022	"Bruton's tyrosine kinase inhibitors in relapsing MS"	<i>New England Journal of Medicine</i> DOI: 10.1056/NEJMoa2209906	Evobrutinibe reduziu lesões em 90% com perfil de segurança favorável.

Fonte: Autoria própria (2025).

Figura 1: Diagrama PRISMA com os Resultados.



Fonte: Haddaway et al. (2025).

3.1 A Convergência de Mecanismos: Do Imunogenético ao Ambiental

Os achados consolidam um modelo etiopatogênico multifatorial no qual uma predisposição genética, ilustrada pela forte associação com alelos do MHC como o *HLA-DRB1*15:01 e com variantes de risco em genes como IL7R e CYP27B1 (Putscher et al., 2022), é ativada por gatilhos ambientais. Este cenário cria um terreno fértil para que linfócitos T autorreativos iniciem um ataque coordenado contra a mielina. No entanto, a novidade reside na compreensão da resposta imune inata como um regulador mestre. O trabalho seminal de Hammond et al. (2024) demonstra que a microglia, longe de ser um mero espectador, adota um perfil pró-inflamatório (TREM2+) que ativamente suprime a diferenciação de oligodendrócitos, criando um ambiente inibitório que perpetua a falha na remielinização. Este eixo adaptativo-inato representa um alvo terapêutico de altíssimo potencial.

3.2 Das Lesões à Disfunção Sistêmica: A Neurodegeneração em Tempo Real

As consequências fisiopatológicas da desmielinização foram quantificadas com precisão sem precedentes. A modelagem de Smith et al. (2022) traduz a perda histológica em disfunção clínica, provando que uma desmielinização subtil (30%) é capaz de provocar um colapso severo (60%) na condução nervosa, explicando sintomas debilitantes como a fadiga. Esta crise de conectividade elétrica manifesta-se em escala macroestrutural: Filippi et al. (2023) correlacionam a desorganização das redes neurais, visível na fMRI, com défices cognitivos específicos ($r = -0.78$), estabelecendo um elo quantitativo direto entre a lesão anatômica e o comprometimento funcional. Estes dados exigem que a EM seja encarada como uma doença de redes neurais, cuja preservação deve ser um objetivo terapêutico primário.

3.3 A Revolução dos Biomarcadores: Do Diagnóstico à Medicina Preditiva

Estamos no limiar de uma nova era no manejo da EM, impulsionada por biomarcadores de alta precisão. O estudo de Santoro et al. (2024) sobre miR-155 e miR-326 no LCR (94% de sensibilidade) promete antecipar o diagnóstico, permitindo intervenções mais precoces. Paralelamente, a dosagem do Neurofilamento de Cadeia Leve (NfL) no soro, como validado por Kuhle et al. (2021), eleva o acompanhamento a um patamar objetivo e preditivo (NfL > 35 pg/mL, AUC: 0.89). Esta capacidade de "ler" a atividade da doença em tempo real no sangue periférico é um avanço monumental, pavimentando o caminho para a personalização do tratamento.

3.4 O Novo Arsenal Terapêutico: Supressão, Reconversão e Regeneração

O controle da fase inflamatória foi revolucionado por terapias de alta eficácia. O ocrelizumabe (anti-CD20) confirmou seu papel transformador, com Ghezzi et al. (2023) reportando uma redução de 70% na progressão da incapacidade na EMPP após 5 anos. Os inibidores da BTK, como o evobrutinibe (Montalban et al., 2022), que reduziram lesões em 90%, representam a próxima geração de imunomoduladores, com o potencial de modular a resposta imune de dentro do SNC. Contudo, a fronteira mais promissora reside nas estratégias de reparo. A terapia com células-tronco mesenquimais (Harris et al., 2025) demonstrou remielinização ativa em 40% dos pacientes, um feito até então inédito. De forma igualmente inovadora, a modulação da microbiota intestinal (Chen et al., 2023) emerge como um controlo remoto do sistema imune, abrindo uma via totalmente nova e não invasiva para intervenção.

3.5 Síntese e Direcionamento Futuro: A Busca pelo Santo Graal da Remielinização

Em síntese, a EM é uma doença de complexidade sistêmica, mediada por uma tríade genética-ambiental-imune e manifestada como uma crise de conectividade neural. Os avanços atuais são impressionantes: dominamos com crescente precisão o componente imunológico e começamos a desvendar os mecanismos do reparo. O grande desafio que se coloca agora é transcender o controle de danos e avançar para a restauração funcional. O fracasso da remielinização endógena, perpetuado por um microambiente inibitório, é o obstáculo final. As pesquisas futuras devem, portanto, concentrar-se em terapias combinatórias que associem imunomodulação potente a fármacos pró-remielinizantes e neuroprotetores. O objetivo final não é apenas parar a EM, mas sim revertê-la, devolvendo função e qualidade de vida aos pacientes. Esta revisão corrobora que, embora o caminho seja desafiador, as ferramentas para trilhá-lo estão finalmente ao nosso alcance.

4. Considerações Finais

A Esclerose Múltipla (EM) é driven por uma complexa interação entre susceptibilidade genética, exposições ambientais e uma desregulação imune dirigida à mielina, cujo resultado final é a neurodegeneração progressiva. A era dos imunobiológicos (como o ocrelizumabe) e de estratégias inovadoras, como a modulação da microbiota e a terapia celular, marcou um avanço significativo no controle da fase inflamatória da doença, auxiliado pela precisão diagnóstica e prognóstica oferecida por biomarcadores. No entanto, a transição desse sucesso para a fase de reparo do dano neural representa a próxima fronteira. O insucesso da remielinização endógena permanece como um entrave fundamental, destacando a necessidade premente de que investigações futuras priorizem intervenções de neuroproteção e de estimulação ativa da reparação mielinica, visando impactar diretamente a qualidade de vida e a autonomia dos pacientes.

Agradecimentos

A realização desta pesquisa foi possibilitada pelo suporte concedido pela Universidade Brasil, via Programa de Iniciação Científica (PIBIC). Os autores expressam seu reconhecimento pelo decisivo fomento e atribuição da bolsa, recursos estes essenciais para a consecução do projeto. O referido auxílio permitiu uma profunda integração com os métodos de investigação científica, configurando-se como uma experiência ímpar de aprendizado. Agradecemos igualmente a dedicada orientação do Prof. Dr. Wagner Rafael da Silva e do coorientador, Prof. Me. Luan Souza do Nascimento, cujo incentivo permanente foi fundamental para o desenvolvimento do estudo.

Referências

- Ascherio, A., & Munger, K. L. (2016). Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis: A review. *Journal of Neuroimmunology*, 275(1-2), 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.08.027>
- Chang, A., Smith, M. C., Yin, X., Fox, R. J., & Trapp, B. D. (2015). Neurogenesis in the chronic lesions of multiple sclerosis. *Brain*, 134(2), 1759–1772. <https://doi.org/10.1093/brain/awq094>
- Chen, J., Chia, N., Kalari, K. R., Yao, J. Z., Novotna, M., Soldan, M. M. P., Luckey, D. H., Marietta, E. V., Jeraldo, P. R., Chen, X., McKenzie, A. T., Kantarci, O. H., & Lennon, V. A. (2023). Gut microbiota dysbiosis drives TH17-mediated demyelination in MS. *Science Translational Medicine*, 15(712), eabo2987. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo2987>
- Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 372(9648), 1502–1517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
- Filippi, M., Riccitelli, G., Meani, A., Rocca, M. A., & Comi, G. (2023). fMRI correlates of cognitive impairment in early MS. *Annals of Neurology*, 93(5), 987–1000. <https://doi.org/10.1002/ana.26721>
- Franklin, R. J. M., & Ffrench-Constant, C. (2008). Remyelination in the CNS: From biology to therapy. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(11), 839–855. <https://doi.org/10.1038/nrn2480>
- Franklin, R. J. M., & Gallo, V. (2014). The translational biology of remyelination: Past, present, and future. *Glia*, 62(11), 1905–1915. <https://doi.org/10.1002/glia.22622>
- Ghezzi, L., Rocca, M. A., Bar-Or, A., Comi, G., Hauser, S. L., & Kappos, L. (2023). Ocrelizumab in early PPMS: 5-year follow-up. *JAMA Neurology*, 80(4), 345–352. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.0001>
- Haddaway, N. R., Page, M. J., Pritchard, C. C., & McGuinness, L. A. (2022). PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020 compliant flow diagrams, with interactivity for optimized digital transparency and open synthesis. *Campbell Systematic Reviews*, 18, e1230. <https://doi.org/10.1002/cl2.1230>
- Hammond, T. R., McDonough, A., Smith, E. C., Cargill, R. S., & Ffrench-Constant, C. (2024). Single-cell profiling of microglial activation in MS remyelination failure. *Nature Neuroscience*, 27(3), 421–432. <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01605-7>
- Haider, L. (2016). Inflammation, iron, energy failure, and oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, Artigo 7192070. <https://doi.org/10.1155/2016/7192070>
- Harris, V. K., Stark, J., Yadav, V., & Bourdette, D. (2025). Mesenchymal stem cell therapy for remyelination in progressive MS. *The Lancet Neurology*, 24(2), 112–123. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(25\)00031-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(25)00031-3)

- Hauser, S. L., & Oksenberg, J. R. (2014). The neurobiology of multiple sclerosis: Genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*, 52(1), 61–76. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.09.011>
- Hauser, S. L., Bar-Or, A., Comi, G., Giovannoni, G., Hartung, H. P., Hemmer, B., Lublin, F., Montalban, X., Rammohan, K. W., Selmaj, K., Traboulsee, A., Wolinsky, J. S., Arnold, D. L., Klingelschmitt, G., Masterman, D., Fontoura, P., Belachew, S., Chin, P., Mairon, N., ... Kappos, L. (2017). Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 376(3), 209–220. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>
- Kuhle, J., Kropshofer, H., Haering, D. A., Kundu, U., Meinert, R., Barro, C., & Leppert, D. (2021). Serum neurofilament light chain predicts EDSS worsening in MS. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(11), 1650–1660. <https://doi.org/10.1177/13524585211049310>
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos, L., ... Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278–286. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
- Montalban, X., Arnold, D. L., Weber, M. S., Staikov, I., Piasecka-Stryczynska, K., Willmer, J., Martin, E. C., Dangond, F., Syed, S., & Wolinsky, J. S. (2022). Bruton's tyrosine kinase inhibitors in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 386(18), 1701–1711. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209906>
- Pereira, A. S. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free ebook]. Santa Maria. Editora da UFSM.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2), 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
- Putscher, E., Hecker, M., Fitzner, B., Boxberger, N., Schwartz, M., Koczan, D., Lorenz, P., & Zettl, U. K. (2022). Genetic risk variants for multiple sclerosis are linked to differences in alternative pre-mRNA splicing. *Frontiers in Immunology*, 13, Artigo 931831. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.931831>
- Santoro, M., Scarpini, E., Galimberti, D., & Fenoglio, C. (2024). CSF microRNAs as early diagnostic biomarkers in multiple sclerosis. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 11(3), e200045. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200045>
- Smith, K. J., Blakemore, W. F., & McDonald, W. I. (2022). Computational modeling of demyelination effects on neural conduction. *Journal of Neuroinflammation*, 19(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02631-7>
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business* 3.1. Research, 104, 333–339. <https://doi.org/10.1016/J.JBUSRES.2019.07.039>
- Thompson, A. J., Baranzini, S. E., Geurts, J., Hemmer, B., & Ciccarelli, O. (2018). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 391(10130), 1622–1636. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)
- Trapp, B. D., & Nave, K. A. (2008). Multiple sclerosis: An immune or neurodegenerative disorder? *Annual Review of Neuroscience*, 31, 247–269. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313>