

Liquerologia: Uma ferramenta no diagnóstico de esclerose múltipla e outras doenças neurodegenerativas e desmielinizantes

Liquorology: A tool in the diagnosis of multiple sclerosis and other neurodegenerative and demyelinating diseases

Liquerología: Una herramienta en el diagnóstico de la esclerosis múltiple y otras enfermedades neurodegenerativas y desmielinizantes

Recebido: 13/10/2025 | Revisado: 07/12/2025 | Aceitado: 08/12/2025 | Publicado: 09/12/2025

Laura Maria de Araújo Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1897-9475>

Faculdade Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: lauramariabiomedicina@gmail.com

Talyta Valeria Siqueira do Monte Guedes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8730-3244>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: talyta.valeria@gmail.com

Rafaell Batista Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4358-4029>

Universidade Federal de Alagoas, Brasil

E-mail: rafaellspfc@gmail.com

Davi Abrantes Lucena Messias

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4352-0945>

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, Brasil

E-mail: dmestudos4321@gmail.com

Marfran José Cunha Urtiga

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0611-7261>

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, Brasil

E-mail: marfranjose@gmail.com

Davi Rodrigues Vieira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3429-7179>

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, Brasil

E-mail: Davicsr2@gmail.com

Samuel da Costa Chaves Trindade Martins

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7181-069X>

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, Brasil

E-mail: samuelcctmartins@hotmail.com

José Guedes da Silva Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2032-2333>

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, Brasil

E-mail: zeguedescriant@gmail.com

Resumo

As doenças neurodegenerativas se destacam pelo surgimento insidioso e pelos fortes agravos que promovem em seu intercurso, gerando muitas incapacitações e até mesmo o óbito dos seus portadores. Esse estudo teve como objetivo avaliar a aplicação das análises laboratoriais do líquido no diagnóstico e prognóstico da esclerose múltipla e outras doenças desmielinizantes. Essa pesquisa trata-se de uma revisão narrativa da literatura, que buscou em bases de dados como SciELO (Scientific Electronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), Google Acadêmico e PubMed artigos acadêmicos atuais que lastreassem esse estudo. Os estudos foram unânimes em demonstrar a importância da análise do líquido no diagnóstico de doenças neurodegenerativas como a esclerose múltipla, principalmente na avaliação de síntese intratecal de albumina e aplicação do diagrama de Reiber para distinguir se a elevação de imunoglobulinas é fruto de difusão passiva por lesão de barreira hematoencefálica ou se é decorrente de síntese intratecal como é característico da esclerose múltipla. Os avanços tecnológicos e científicos na análise líquórica permitem que a mesma seja uma ferramenta central no diagnóstico e prognóstico de doenças neurodegenerativas como a esclerose múltipla.

Palavras-chave: Líquido cefalorraquidiano; Esclerose múltipla; Doenças desmielinizantes; Bandas oligoclonais.

Abstract

Neurodegenerative diseases are characterized by their insidious onset and the severe complications they cause during their course, resulting in many disabilities and even death. This study aimed to evaluate the application of cerebrospinal fluid (CSF) laboratory analyses in the diagnosis and prognosis of multiple sclerosis and other demyelinating diseases. This research is a narrative literature review, which searched databases such as SciELO (Scientific Electronic Library Online), BVS (Virtual Health Library), Google Scholar, and PubMed for current academic articles that supported this study. The studies unanimously demonstrated the importance of CSF analysis in the diagnosis of neurodegenerative diseases such as multiple sclerosis, particularly in the assessment of intrathecal albumin synthesis and the application of the Reiber diagram to distinguish whether the elevation of immunoglobulins is due to passive diffusion due to blood-brain barrier damage or to intrathecal synthesis, as is characteristic of multiple sclerosis. Technological and scientific advances in CSF analysis make it a central tool in the diagnosis and prognosis of neurodegenerative diseases such as multiple sclerosis.

Keywords: Cerebrospinal fluid; Multiple sclerosis; Demyelinating diseases; Oligoclonal bands.

Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por su inicio insidioso y las graves complicaciones que provocan durante su curso, lo que resulta en múltiples discapacidades e incluso la muerte. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la aplicación de los análisis de laboratorio del líquido cefalorraquídeo (LCR) en el diagnóstico y pronóstico de la esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes. Esta investigación consiste en una revisión narrativa de la literatura, que buscó en bases de datos como SciELO (Scientific Electronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual en Salud), Google Scholar y PubMed, artículos académicos actuales que respaldaran este estudio. Los estudios revisados demostraron de manera unánime la importancia del análisis del LCR en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple, especialmente en la evaluación de la síntesis intratecal de albúmina y en la aplicación del diagrama de Reiber para distinguir si la elevación de inmunoglobulinas se debe a una difusión pasiva causada por daño en la barrera hematoencefálica o a una síntesis intratecal, característica de la esclerosis múltiple. Los avances tecnológicos y científicos en el análisis del LCR lo convierten en una herramienta fundamental para el diagnóstico y el pronóstico de enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple.

Palabras clave: Líquido cefalorraquídeo; Esclerosis múltiple; Enfermedades desmielinizantes; Bandas oligoclonales.

1. Introdução

As doenças desmielinizantes são condições que afetam o sistema nervoso central (SNC) e se caracteriza por um grupo bastante heterogêneo de comorbidades que levam a processos neuroinflamatórios geradores de degeneração na bainha de mielina e consequentemente em morte celular de estruturas neuronais (Quin et al., 2023). Esse efeito a longo prazo produz a perda de parênquima do SNC e com isso surgem diversos comprometimentos funcionais nos portadores dessas doenças, que vão desde acometimentos neurocognitivos a afecções neuromusculares e incapacitantes (Göttle et al., 2023). A mielina que é a estrutura fundamentalmente atacada nas doenças desmielinizantes, é produzida por oligodendrócitos a nível de SNC e por células de Schwann no sistema nervoso periférico (SNP) e cumpri uma função fundamental como isolante das cargas elétricas que perpassam os neurônios, evitando assim que ocorra danos a estrutura axonal (Oceane et al., 2023).

O processo de desmielinização podem ser primário ou secundária do ponto de vista fisiopatológico. A desmielinização primária ocorre primária ocorre em doenças inflamatórias autoimunes e na Esclerose Múltipla (EM) e nesse processo a degeneração ocorre diretamente na mielina e nos oligodendrócitos, diferentemente das desmielinizações secundárias na qual o processo é decorrente de uma degeneração axonal que resulta em perda da mielina (Coutinho-Costa et al., 2023). Além da Esclerose Múltipla, entram no conjunto de doenças desmielinizantes outras doenças como a Neurite Óptica, Encefalomielite disseminada aguda (ADEM) e as encefalites autoimunes. A etiopatogênese desses processos é extremamente variada, podendo derivar de quadros inflamatórios, infecciosos, doenças genéticas e até quadros de desregulação metabólica (Multz et al., 2025; Liu et al., 2025; Khinowska-Lyszczarz et al., 2025).

No diagnóstico das doenças desmielinizantes o líquido é uma das ferramentas mais importantes para o diagnóstico e a tomada de decisões terapêuticas da medicina. Esse ultrafiltrado é amplamente solicitado no diagnóstico laboratorial, tanto em condições infecciosas e não infecciosas do SNC (Salzer et al., 2024). O Líquido Cefalorraquidiano (LCR) é um dos ultrafiltrados

corporais, que fisiologicamente tem aspecto claro e límpido e que preenche o espaço subaracnóide, estabelecendo uma delimitação entre as membranas aracnóide e pia mater (Liu et al., 2024). Todo o conteúdo do LCR circula pelos por toda as extensões do SNC, incluindo os hemisférios cerebrais e a medula espinhal. As funções do LCR são bastante diversificadas e vão desde proteção mecânica do SNC, via de eliminação de medicamentos desse sistema nervoso, defesa contra patógenos infecciosos que atacam o SNC até a difusão de imunoglobulinas. Sua coleta comumente se dá na região lombar, entre as vertebrae L3 e L4 e são coletados pelo menos 3 tubos estéreis, que serão analisados em parâmetros bioquímicos, microbiológicos e a análise citológica (Kalil et al., 2025).

A Esclerose Múltipla é sem dúvidas a mais paradigmática dessas doenças, por apresentar um quadro clínico altamente heterogêneo e oscilação de momentos da doença, com fases de remissão e recidiva ou processo progressivo contínuo da doença e essa destruição do tecido mielinizado ocorre com uma disseminação no tempo e espaço (Gottlieb et al., 2024). Alguns estudos têm apontado o papel de linfócitos B e T autorreativos que conseguem devido a uma quebra na barreira hematoencefálica avançar no sistema nervoso central. Na EM o processo de desmielinização é imunomediado e a neurodegeneração da mielina irá promover no portador da doença déficits neurológicos espaçados no tempo e que são patologicamente decorrentes de lesões na substância branca do encéfalo (Barros et al., 2024).

Nos portadores da doença o quadro clínico se configura com momentos periódicos e remitentes com durações variadas de semana a meses até mesmo anos de disfunções neurológicas que se seguem de quadros de recuperação, normalmente parcial da doença. Os quadros de recaída são gradativamente diminuídos com o tempo, mesmo havendo uma deteriorização contínua da substância branca dos portadores da doença (Rabaneda-Lombarte et al., 2024). A resposta imunológica na EM tem a participação de células T do tipo Th1 e Th17, que promovem a síntese e secreção de citocinas pró-inflamatórias e reação antigênica contra a mielina. A resposta celular Th1 leva a liberação de IFN- γ , uma poderosa citocina pró-inflamatória que promove a ativação de macrófagos e a resposta Th17 garante a chegada de células leucocitárias, que liberam seus produtos na substância branca, gerando um efeito citotóxico local, desconfigurando a mielina e formando placas acastanhadas na substância branca, junto com infiltrado inflamatório perivascular (Gębka-Kępińska et al., 2024).

O presente estudo tem como objetivo geral avaliar a aplicabilidade das análises laboratoriais do líquido cefalorraquidiano (LCR) no diagnóstico e prognóstico da esclerose múltipla e de outras doenças desmielinizantes e neurodegenerativas, destacando sua importância como ferramenta complementar aos exames de imagem e testes clínicos. Busca-se compreender, a partir de uma revisão narrativa da literatura, de que forma parâmetros como a presença de bandas oligoclonais, o índice de IgG e o diagrama de Reiber contribuem para diferenciar processos de síntese intratecal de imunoglobulinas de alterações decorrentes da disfunção da barreira hematoencefálica, além de evidenciar os avanços tecnológicos que consolidam o líquido como um elemento central no diagnóstico e monitoramento dessas enfermidades.

2. Metodologia

O trabalho referente trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura científica (Snyder, 2019; Rother, 2007), qualitativa e analítica (Pereira *et al.*, 2018), fundamentada em rigor científico, sendo composta por fontes primárias e secundárias de pesquisas científicas disponibilizadas em plataformas de produção e veiculação de ciência. A pesquisa bibliográfica se caracteriza pela confluência de estudos publicados sobre uma determinada temática, permitindo a partir da produção desse conteúdo que o leitor tome conhecimento do objeto de estudo da pesquisa, mesmo sem ter tido contato direto com o mesmo. Os artigos utilizados foram acessados nas bases de dados SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), Google Acadêmico e PubMed publicados até o momento sobre o seguinte tema: Utilização do líquido cefalorraquidiano no diagnóstico da esclerose múltipla e outras doenças neurodegenerativas. Para tal, foram utilizados os

seguintes descritores: *cerebrospinal fluid, multiple sclerosis, neurodegenerative diseases, Reiber diagram, Oligoclonal Bands*. A etapa de busca forneceu subsídios para responder um questionamento a um problema instituído: o LCR pode ser utilizado no diagnóstico de esclerose múltipla e de doenças neurodegenerativas? Para construção deste estudo foram utilizados artigos, publicados em idioma português ou inglês, entre o período de 2019 a 2025.

3. Resultados e Discussão

As doenças desmielinizantes se caracterizam pelo seu aspecto neuroimunológica, na qual cérebro e medula são atacados por atividade imunológica intensa, na qual a Esclerose Múltipla é a principal entre essas doenças (Wang et al., 2025). Na EM o achado mais comum é um déficit neurológico focal, que traz uma miríade de sintomas, cuja origem é desmielinização, por ataque a mielina via resposta imunológica de autoanticorpos. Epidemiologicamente a EM é mais comum em mulheres, numa proporção de 3 para 1 e que tem uma faixa etária mais comumente de aparecimento entre 27 e 34 anos, por tanto acometendo indivíduos jovens. Fatores genéticos podem corroborar com o desenvolvimento da EM, junto com os fatores ambientais, que são preponderantes nessa relação. Entre esses fatores ambientais estão quadros infecciosos prévios por Epstein Barr vírus, baixos níveis de vitamina D, obesidade infanto juvenil e o tabagismo (Johansson et al., 2025; Kaya et al., 2025).

A fisiopatologia da EM possui envolvimento da imunidade inata e adaptativa e a doença se manifesta em quadros de surtos. Na evolução pós-surto o paciente pode evoluir com uma capacidade de regeneração da estrutura de mielina e apresentar um quadro de remielinização completa, mas o paciente pode apresentar também uma perda axonal precoce ou até mesmo uma perda axonal progressiva. Esses quadros e fenótipos estão ligados as características clínicas de cada portador da doença (van de Burgt et al., 2025).

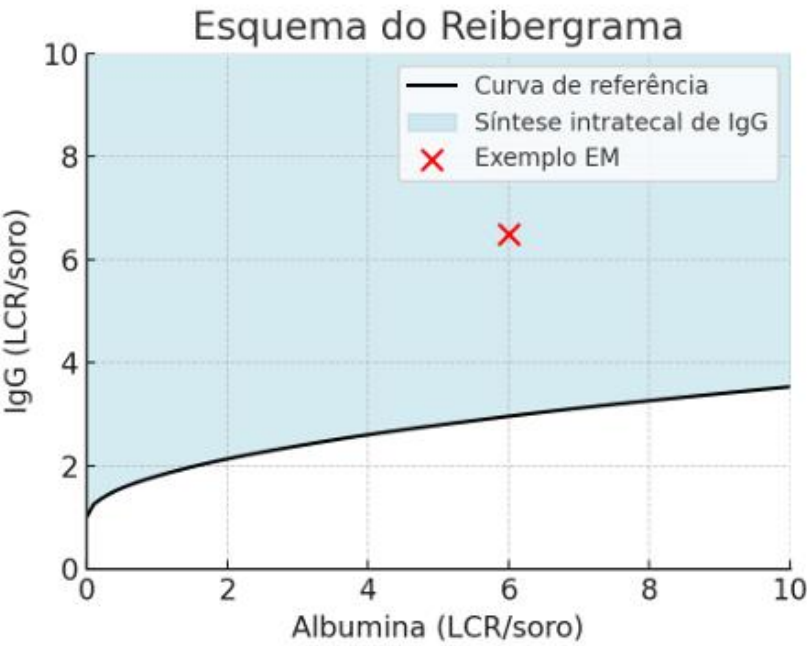
As características clínicas estão diretamente ligadas aos quadros de surto que são intercalados e se caracterizam por ser um episódio de mais de 24 horas e na ausência de febre e infecção, com isso dois quadros clínicos são mais comumente observados: o recorrente-remitente, na qual se intercalam surtos e o fenótipo progressivo, no qual a degeneração é mais severa e continua. Os episódios de surtos estão ligados a topografia do SNC e com isso pode variar na sintomatologia que pode ir de déficit motor e sensitivo, crises epiléticas, déficit visual, ataxia, dismetria, oftalmoplegia internuclear, neurite óptica retrobulbar, entre outros sintomas (Klineova et al., 2019; Ramo-Tello et al., 2021).

No diagnóstico da EM a avaliação do líquido é uma ferramenta importante, principalmente na identificação da doença e na avaliação de disseminação no tempo da doença. A participação do fluido líquido se dá substancialmente pela avaliação da Banda Oligoclonal, quadro no qual as proteínas se apresentam elevadas na EM o que representa um grupo de anticorpos autoimunes e estão relacionados a gênese dos sintomas e que se agrupam e formam as Bandas Oligoclonais. A presença de Bandas oligoclonais no líquido demonstra que a doença evolui no tempo, o que normalmente ocorre nos pacientes que tem o quadro progressivo (Hosny et al., 2023).

As Bandas oligoclonais são IgG que decorrem da resposta imunológica que levam a uma síntese intratecal dessas globulinas em decorrência da inflamação e que podem ser detectadas utilizando métodos laboratoriais como a eletroforese em gel de agarose para separar essas imunoglobulinas ou até mesmo a focalização isoeletrica. Essas análises sempre devem levar em consideração a comparação dessas imunoglobulinas no líquido com o perfil encontrado no soro do paciente analisado, pois a produção quando observada de forma exclusiva no líquido, indica produção intratecal de IgG (Pontieri et al., 2024). Essa avaliação é de grande valia no diagnóstico da EM, haja vista que mais de 80% dos pacientes com a doença apresentam Bandas oligoclonais positivas, por isso está como constituinte dos critérios de McDonald, uma escala de avaliação da EM. Ademais, essa avaliação é fundamental também no entendimento prognóstico da doença. O Índice de IgG é um parâmetro menos sensível que a avaliação das bandas oligoclonais e se baseia na avaliação de IgG também no líquido e no soro, porém com ajustado pela albumina e sua

elevação também é um indicativo de síntese intratecal (Domingues et al., 2024; Calabresi et al., 2024). A seguir, a Figura 1 apresenta o Reibergrama na Esclerose Múltipla, ilustrando a relação entre a concentração de albumina e de imunoglobulinas no líquido e no soro, fundamental para distinguir entre difusão passiva e síntese intratecal:

Figura 1 - Reibergrama na Esclerose Múltipla.



Fonte: Autoria própria.

A utilização do diagrama de Reiber plota os resultados de forma a tornar perceptível a identificação do movimento de elevação de imunoglobulinas e, assim, distinguir se esse aumento decorre de difusão passiva, normalmente associada a injúrias na barreira hematoencefálica, ou de fato resulta de síntese intratecal. Esse perfil de síntese intratecal é observado na esclerose múltipla, sendo um achado importante que se soma à análise das bandas oligoclonais. Nas linhas seguintes, a Tabela 1 apresenta os principais achados do líquido na esclerose múltipla, reunindo os parâmetros laboratoriais e suas respectivas interpretações clínicas:

Tabela 1 - Achados do líquido na Esclerose Múltipla.

Parâmetro	Achado na EM	Método de Detecção	Interpretação Clínica
Celularidade	Discreta pleocitose linfocitária (< 50 células/mm ³)	Contagem global e diferencial	Achado inespecífico; auxilia na exclusão de infecções.
Proteínas totais	Normais ou discretamente elevadas	Dosagem bioquímica	Pouco específico; não define diagnóstico.
Bandas oligoclonais (BOC)	Presentes em ~85-95% dos pacientes	Isoeletofocalização comparando líquido e soro	Duas ou mais bandas exclusivas no líquido indicam síntese intratecal de IgG. Achado clássico da EM.
Índice de IgG	Aumentado	Cálculo da relação IgG (LCR/soro) ajustada pela albumina	Indica produção intratecal de IgG, mas menos específico que BOC.
Reibergrama (Raibergrama)	Padrão de síntese intratecal de IgG	Diagrama que relaciona albumina (barreira hematoencefálica) e imunoglobulinas	Diferencia aumento por disfunção da barreira vs. síntese intratecal ativa. Forte apoio ao diagnóstico.

Fonte: Autoria própria.

O Reibergrama ou diagrama de Reiber se solidifica como importante ferramenta no diagnóstico de doenças degenerativas do SNC, como esclerose múltipla. Esse instrumento é uma representação gráfica na qual podem ser expressas as concentrações de albumina e imunoglobulinas, tanto no LCR quanto no soro do paciente. A avaliação da albumina nesse esquema gráfico tem sua importância pelo fato da mesma ser um importante marcador de integridade da barreira hematoencefálica, haja vista que essa proteína não tem síntese no SNC e sua elevação significa por tanto que está ocorrendo um processo de lesão na barreira hematoencefálica e que permite a passagem da albumina (Padrón-González et al., 2019).

A utilização do diagrama de Reiber plota os resultados de forma a ficar perceptível a identificação do movimento de elevação de imunoglobulinas e assim conseguir distinguir se esse aumento é fruto de uma difusão passiva, caso no qual normalmente deriva de injúrias na barreira hematoencefálica, ou se de fato é um aumento decorrente de síntese intratecal. Esse perfil de síntese intratecal é observado na esclerose múltipla, sendo um achado importante que se soma a análise das bandas oligoclonais. Isso ganha importância destacada principalmente em situações nas quais os exames de imagem, como ressonância magnética apresentam zonas cinzentas, com pouca elucidação diagnóstica, trazendo para o diagrama de Reiber uma importância substancial na construção de um raciocínio diagnóstico na suspeita de esclerose múltipla (Domingues et al., 2020).

4. Conclusão

As doenças neurodegenerativas são importantes agravos e grandes desafios da neurologia moderna. O diagnóstico dessas doenças é parte fundamental para que se tenha eficácia nos processos de tratamento, buscando antever cada vez mais de forma precoce os achados que possam confirmar a presença da doença. Nesse aspecto a análise do líquido cefalorraquidiano tem se mostrado como uma ferramenta indispensável no rastreamento diagnóstico dessas doenças, principalmente na esclerose múltipla. Os estudos têm demonstrado que a incorporação do diagrama de Reiber tem sido fundamental na identificação de síntese intratecal de albumina líquido e soro, mas sobretudo na visualização de produção intratecal de imunoglobulinas. Ademais, a avaliação de Bandas Oligoclonais no LCR é um dos achados mais perceptíveis da instalação e progressão da esclerose múltipla. Por tanto, essas aplicações demonstram que o LCR é um constituinte diagnóstico crucial para a identificação diagnóstica e prognóstica de doenças neurodegenerativas como a esclerose múltipla.

Referências

- Barros, C., Alberro, A., & Fernandes, A. (2024). Microglia and immune cells interactions in multiple sclerosis cognitive impairment: a postmortem study. *Journal of Neuroinflammation*, 21, Artigo 332.
- Coutinho-Costa, V. G., et al. (2023). Central nervous system demyelinating diseases: glial cells, autoimmunity, and etiopathogenesis. *Frontiers in Immunology*, 14.
- Domingues, R. B., et al. (2024). Concordância entre bandas oligoclonais e o índice Kappa na avaliação da síntese intratecal de imunoglobulina G em pacientes com suspeita de esclerose múltipla. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 82(4), 307–314.
- Domingues, R. B., et al. (2020). Quantitative and qualitative evaluation of IgG synthesis in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 346, 577321. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577321>
- Gebka-Kępińska, B., et al. (2024). Cytokine profiling in cerebrospinal fluid of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*.
- Gottle, P., Groh, J., Reiche, L., Gruchot, J., Rychlik, N., Werner, L., ... Küry, P. (2023). Teriflunomide as a therapeutic means for myelin repair. *Journal of Neuroinflammation*, 20, 7.
- Gottlieb, A., Pham, H. P. T., Salterelli, J. G., & Lindsey, J. W. (2024). Expanded T lymphocytes in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients are specific for Epstein-Barr-virus-infected B cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(3), e2315857121.
- Hosny, H. S., et al. (2023). Predictors of severity and outcome of multiple sclerosis relapses. *BMC Neurology*, 23(1), 1–9.
- Johansson, E., et al. (2025). Impact of lifestyle factors post-infectious mononucleosis on multiple sclerosis risk. *European Journal of Epidemiology*, 40(3), 339–346. <https://doi.org/10.1007/s10654-025-01212-1>

- Khinowska-Lyszczarz, A., Guo, Y., & Lucchinetti, C. F. (2025). Update on pathology of central nervous system inflammatory demyelinating diseases. *Neurology*.
- Kaya, İ. İ., et al. (2025). The effect of demographic features and environmental risk factors on the clinical course in patients with multiple sclerosis. *Turkish Journal of Neurology*, 31(2), 118–127. <https://doi.org/10.55697/tnd.2025.211>
- Khalil, M., & Zetterberg, H. (2025). Novel cerebrospinal fluid biomarkers in multiple sclerosis and related disorders. *Nature Reviews Neurology*, 21.
- Klineova, S., & Lublin, F. D. (2019). Clinical course of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 31(3), 239–245.
- Liu, L., Guo, K., & Yang, D. (2025). Advances in biomarkers for optic neuritis and neuromyelitis optica spectrum disorders: a multi-omics perspective. *Frontiers in Neurology*, 16, 1559172.
- Liu, Y., Wang, H., & Zhang, Q. (2024). Clinical utility of cerebrospinal fluid analysis in inflammatory demyelinating diseases of the CNS. *Journal of Neurology*, 271(7), 3350–3362.
- Mercer, O., Quilichini, P. P., Magalon, K., Gil, F., Ghestem, A., Richard, F., Boudier, T., Cayre, M., & Durbec, P. (2023). Transient demyelination causes long-term cognitive impairment, myelin alteration and network synchrony defects. *Nature Communications*, 14(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40251-3>
- Multz, R. A., Jamshidi, P., & Ahrendsen, J. T. (2025). Multiple sclerosis: a practical review for pathologists. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, 59(4), 203–213.
- Padrón-González, A. J., et al. (2019). Empleo del Reibergrama en manifestaciones neurológicas. *Revista Cubana de Medicina*, 56(5), 1–7.
- Qin, D., Li, D., & Guo, S. (2023). Ferroptosis and central nervous system demyelinating diseases. *Journal of Neurochemistry*, 165(6), 759–771.
- Ramo-Tello, C., Tintoré, M., Rovira, A., et al. (2021). Recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis relapses. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(1), 3–13.
- Rabaneda-Lombarte, N., Teniente-Serra, A., Massuet-Vilamajó, A., Ramo-Tello, C., & Presas-Rodríguez, S. (2024). Case report: Tumefactive demyelinating lesions after the second cycle of alemtuzumab in multiple sclerosis; immune cell profile and biomarkers. *Frontiers in Immunology*.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*. 20(2), 5-6.
- Salzer, J., et al. (2024). Cerebrospinal fluid markers in demyelinating diseases: from diagnosis to prognosis. *Frontiers in Immunology*, 15.
- Snyder, H. (2019). Literature Review as a Research Methodology: An Overview and Guidelines. *Journal of Business Research*, 104, 333-339. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>.
- Pereira, A. S. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free ebook]. Santa Maria. Editora da UFSM.
- Pontieri, L., et al. (2024). Patterns and predictors of multiple sclerosis phenotype transition. *Brain Communications*, 6(6), Artigo fcae422.
- Van de Burgt, N. A., et al. (2025). Autoantibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein in a subgroup of patients with psychotic symptoms. *Frontiers in Neurology*, 16, Artigo 1593042. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1593042>
- Wang, L. Y., et al. (2025). Emerging epidemiological trends of multiple sclerosis: From risk factors to prevention. *Frontiers in Neurology*, 16, Artigo 1616245.