

Doenças Desmielinizantes do Sistema Nervoso Central: estado da arte baseado em uma revisão integrativa

Maria da Glória Lima da Silva 1, Thais Lima do Nascimento 1, Edilene Maria da Silva 1, Alexsander da Silva Albino 1, Rafaela Lima de Oliveira 1, Luciano Godinho Almuinha Ramos 2

¹ Acadêmica (o) de Enfermagem. Centro Universitário IBMR, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Professor DNS1. Centro Universitário IBMR, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Autor correspondente: Luciano Godinho Almuinha Ramos. Avenida Governador Celso Peçanha, 250, apt. 101. Centro, Mesquita. E-mail: luciano.ramos@ibmr.br.

Recebido em: Jul 11, 2022. Aceito em: Ago 10, 2022. Disponível online: Ago 24, 2022.

Resumo

Descrever a relevância do conhecimento acerca das doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, abordando suas causas, manifestações clínicas, fatores de risco e seus principais processos cicatriciais na atualidade para que ocorra o diagnóstico precoce. Foi realizado um estudo do tipo de revisão integrativa da literatura, utilizando-se como questão norteadora o saber sobre *qual a importância do reconhecimento das doenças desmielinizantes e quais os seus principais processos patológicos e curativos?*. Dessa forma, foram utilizados artigos que dissertassem sobre a temática nas bases de dados PUBMED, SCIELO, BVS E LILACS em português, inglês e espanhol, utilizando como critério de inclusão artigos publicados entre os anos de 2016 a 2021. Foi efetivada a elaboração de três categorias: mecanismos de ação das doenças desmielinizantes: a importância deste conhecimento para uma melhor abordagem ao paciente; a remielinização e seus benefícios na assistência da saúde e a importância do diagnóstico como forma de identificação precoce das doenças desmielinizantes do sistema nervoso central. Conclui-se que com o avanço das técnicas de diagnóstico em conjunto com as escalas implementadas para a avaliação da progressão da doença, os sintomas clínicos e neurológicos da doença podem ser retardados a fim de desacelerar o comprometimento da bainha de mielina.

Palavras-chaves: Doenças desmielinizantes; Regeneração; Bainha de mielina; Oligodendrócitos; Sistema nervoso central.

Introdução

No sistema nervoso, a mielina tem como função a proteção e velocidade de propagação da condução nervosa no axônio ao envolvê-lo durante sua extensão. Sobre o sistema

nervoso central (SNC) em específico, a mielina é formada por células chamadas oligodendrócitos e interposta por intervalos chamados de nodos de Ranvier e substância gordurosa que isola a membrana celular, desse modo, consegue propagar o potencial de ação

de nodo a nodo, denominado como condução saltatória [1, 2].

A propagação do impulso nervoso ocorre com rapidez advinda de estímulos recebidos pelos dendritos (ramificações dos neurônios) através da sinalização transmitida pela sinapse de forma unidirecional, concomitante a presença de canais iônicos que são encontrados no segmento inicial do axônio, o que permite o pico de despolarização para que o impulso seja propagado com grande velocidade ao longo da membrana plasmática no axônio mielinizado [3].

Dessa forma, os neurônios são reconhecidos na medula espinhal e no encéfalo por duas porções diferenciadas (substâncias cinzenta e branca) e essas porções devem-se a distribuição da bainha de mielina, em especial nos componentes da substância branca adjunto aos oligodendrócitos e outras células da glia. Além disso, para que esse sistema funcione, ao lado dos neurônios são encontradas as células da neuroglia, que podem ser divididas em célulasependimárias, astrócitos, micróglia, oligodendrócitos e células de Schwann, sendo que as duas últimas têm como função a produção de mielina no SNC e periférico, respectivamente [1].

As doenças desmielinizantes são caracterizadas pela degradação da mielina e podem causar efeitos negativos na comunicação neural pois diminuem a condução do potencial de ação. Quando a bainha de mielina é comprometida ocorrem alterações nos sentidos e funções, em vista disso, alguns processos podem ser

irreversíveis. Entre as principais enfermidades desmielinizantes do SNC destacam-se a esclerose múltipla (EM), a neuromielite óptica (NMO) e a encefalomyelite aguda disseminada (ADEM do inglês Acute Disseminated Encephalomyelitis). A distinção dessas doenças é de extrema importância para seu diagnóstico e tratamento, pois podem ser confundidas com outras patologias [4-6].

Nesse contexto, o tema dessa pesquisa reflete as questões abordadas acerca do reconhecimento de enfermidades neurológicas desmielinizantes do SNC, um assunto que chama atenção devido ao fato de haver poucas pesquisas brasileiras na área.

Métodos

O presente artigo refere-se a uma revisão integrativa da literatura. Realizada durante o ano de 2021 em sete etapas: resolução da questão norteadora, objeto e objetivo, junta de artigos e evidências bibliográficas, leitura dos resumos, concordância entre os pesquisadores, leitura integral, nova concordância e estabelecimento da amostra final para apresentação do artigo.

Ressalta-se que, para a realização da presente revisão integrativa foram seguidas as recomendações da *Equator Network* [11,12]. Para este estudo foi utilizado como questão norteadora o saber sobre qual a importância do reconhecimento das doenças desmielinizantes e seus principais processos patológicos e curativos.

Foram selecionados artigos nas bases de dados: PUBMED, SciELO, LILACS e BVS a partir da utilização dos descritores "doenças desmielinizantes", "regeneração", "bainha de mielina", "oligodendróцитos" e "sistema nervoso central".

Os critérios de inclusão abrangeram publicações feitas nos últimos cinco anos entre 2016 a 2021 em português, inglês e espanhol, artigos originais ou revisões que respondessem à questão norteadora e abordassem o tema doenças desmielinizantes do SNC, suas etiologias e processos regenerativos, o que totalizou 251 artigos para serem analisados.

Após leitura dos resumos e análise textual, 177 artigos se enquadraram no critério de inclusão. Os critérios de exclusão compreenderam artigos que estivessem fora da linha temporal proposta, artigos incompletos e artigos que não fundamentassem o objetivo da pesquisa e estudos do tipo teses e dissertações.

A partir disso, foram excluídos um total de 93 artigos, onde, após uma segunda análise e concordância entre todos os pesquisadores, mais 69 artigos foram excluídos a fim delimitar melhor o direcionamento das discussões, referente ao objeto de estudo. Assim, totalizaram 15 estudos incluídos para descrição na presente revisão integrativa (Figura 1).

Results (Review)

A partir da presente revisão sistemática, foi possível discutir linhas teóricas com foco no mecanismo de ação

das doenças desmielinizantes, sobre os benefícios da remielinização e a sua importância do diagnóstico precoce dessas doenças. Todos os resultados obtidos com a realização da revisão integrativa estão descritos na tabela 1.

As Enfermidades desmielinizantes são caracterizadas por lesões inflamatórias no SNC e tem maior incidência entre jovens adultos, além de que, crianças também são suscetíveis, mais comumente em casos de ADEM. Essas doenças têm etiologias diversificadas, frequentemente associadas entre interações ambientais, genéticas e exposições a agentes virais.

Uma alta incidência de casos da doença no local onde o indivíduo reside e a presença anterior dessa doença em familiares são fatores de risco para que a mesma se desenvolva, entretanto, ainda não existem estudos conclusivos sobre suas reais causas [6,13].

Alguns autores descrevem que a EM é caracterizada como uma doença heterogênea, onde existem diversas variáveis e cursos clínicos. Nesse sentido, a doença ocorre após a ativação da resposta imune anormal em indivíduos predispostos, o que gera o ataque e destruição da estrutura do SNC. É aceito que esse processo é mediado por células auto reativas T que identificam antígenos derivados da mielina. As células T helper iniciam a cadeia imunológica ao estimular linfócitos e conseqüentemente, a invasão do SNC e ativação de mediadores inflamatórios que causam o ataque [10, 14].

Uma pesquisa brasileira concluiu que as características da NMO no Brasil

são semelhantes às de outras populações ocidentais, sendo demonstrado que as lesões são caracterizadas por desmielinização e destruição do axônio, onde podem ser observadas inflamações nas células de defesas, porém, em uma menor escala. A aquaporina-4 (AQP4) é o antígeno alvo nessa doença e é encontrada em níveis altos nos nervos

ópticos, tronco encefálico, hipotálamo, substância cinzenta e regiões periventriculares da medula espinhal. Este aparecimento dificulta a homeostasia e transporte do glutamato, o que ocasiona o rompimento dos oligodendrócitos, dessa forma causando desmielinização e futura lesão axonal [10,15].

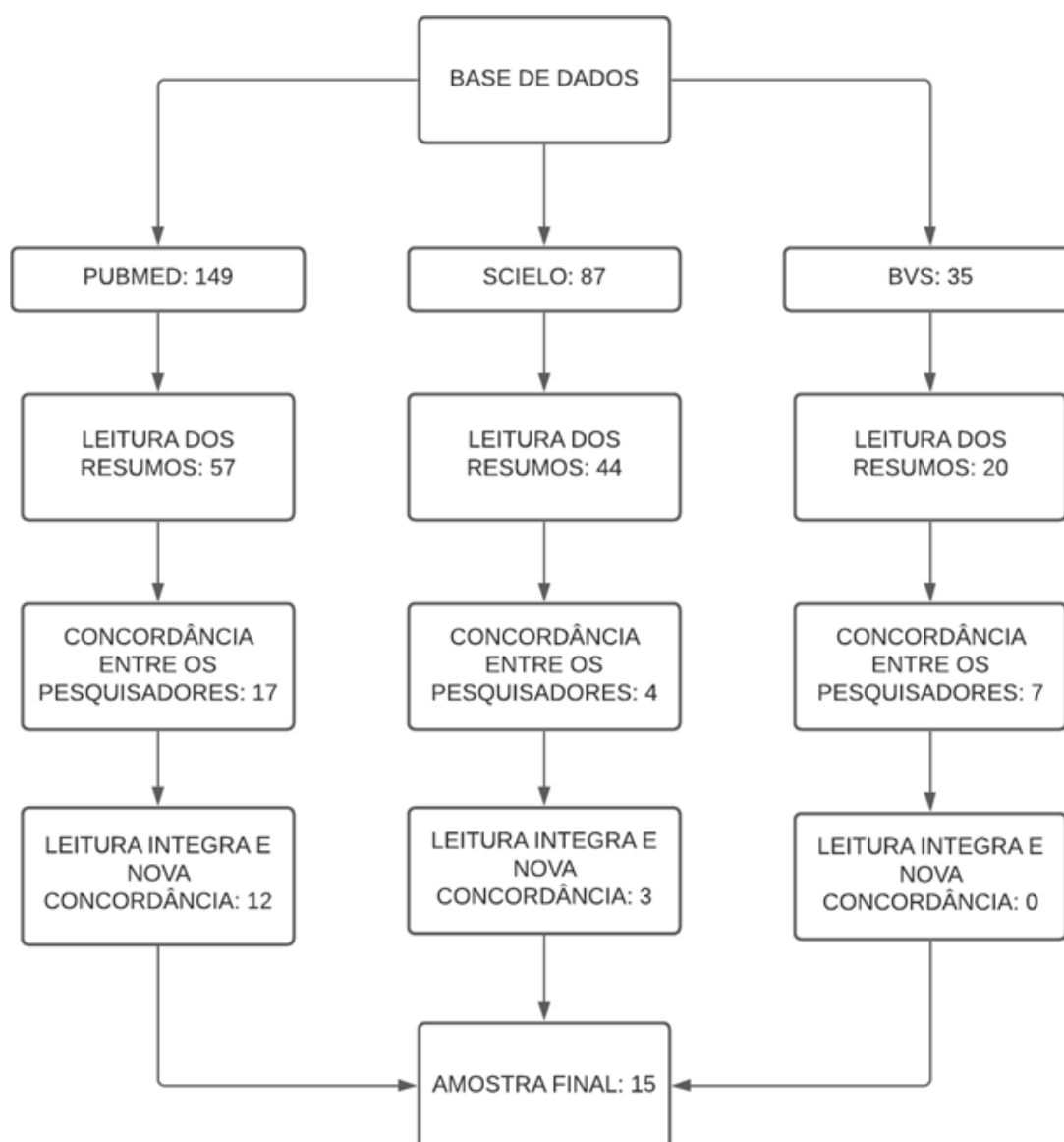


Figura 1. Fluxograma exemplificando a obtenção dos estudos incluídos na presente revisão integrativa.

Tabela 1. Síntese dos principais objetivos identificados nos estudos incluídos na presente revisão integrativa acerca das doenças desmielinizantes.

Principais objetivos	Referência
Demonstrar os desafios atuais para encontrar drogas que proporcionem a remielinização do sistema nervoso central.	[20]
Avaliar a etnia como um preditor de fenótipo diagnóstico e prognóstico em uma coorte multiétnica de NMOSD de uma única região geográfica.	[31]
Descrever a NMO, suas causas, e realizar uma série de ensaios clínicos randomizados para o tratamento de NMO AQP4-IgG-.	[9]
Descrever um novo papel para o fator de diferenciação mielóide 88 (MyD88) sinalizando no suporte à remielinização promovendo respostas inflamatórias mediadas por células mieloides via TNF- α , que são essenciais para a liberação de dentritos de mielina fagocítica e para a oligodendro gênese.	[21]
Evidências clínicas e experimentais sobre o impacto da dieta e dos componentes alimentares na mielina.	[23]
Demonstra dificuldade de diagnóstico da encefalomielite disseminada aguda e os problemas acerca da vacinação.	[17]
Fornecer dados detalhados sobre os efeitos da reabilitação multidisciplinar para pacientes com neuro mielite óptica com deficiência moderada a grave.	[28]
Análise lipidômica preliminar por espectrometria de massas, não direcionada, qualitativa, comparando amostras de LCR e plasma de pacientes com esclerose múltipla, outras doenças neurológicas inflamatórias e hipertensão intracraniana idiopática (HII).	[25]
Avaliar diversos aspectos da esclerose múltipla, demonstrando desde a patologia até seu perfil epidemiológico.	[14]
Exibir os mecanismos de remielinização do sistema nervoso central como acontecem, fatores relacionados, e drogas utilizadas.	[19]
Expor os aspectos de 34 pacientes brasileiros de NMO. Estimando a ajuda dos critérios de 2015 para a análise e descrição de transtornos do espectro NMO (NMOSD) em 40 pacientes que possuem mielite transversa extensiva longitudinal (LEMT).	[15]
Descrever a epidemiologia, sintomas e sinais, características laboratoriais, neuroimagem, tratamento e desfecho em coorte pediátrica com diagnóstico inicial de ADEM.	[16]

Estudo realizado com o intuito de encontrar a similaridade de EM e NMO com doenças reumáticas autoimunes em pacientes da ala pediátrica. [27]

Analisar a gama de características demográficas, clínicas, ressonâncias magnéticas e CSF de encefalomielite aguda disseminada, um transtorno desmielinizante raro, tipicamente monofásico, e analisar os desfechos de longo prazo, incluindo fatores de tempo e risco para eventos clínicos subsequentes e diagnósticos concorrentes. [13]

Durante a análise de uma série de casos de ADEM foi concluído que a presença de infecção anterior esteve associada a etiologia da doença, ademais, a ocorrência de ADEM esteve também relacionada à vacinação. Além disto, verificou-se que a ADEM pode ser influenciada por uma variedade de fatores tais como a saúde, meio ambiente composição e o status étnico dos indivíduos vacinados. mecanismo imunopatológico da ADEM ainda não é claro, porém é descrito que pode ocorrer o mimetismo molecular entre antígenos mielínicos e virais que ativam as células T auto reativas e tem como consequência a invasão do SNC, por falha do reconhecimento desses corpos estranhos no organismo do indivíduo [10,16-17].

Cada doença desmielinizante tem um curso diferente, enquanto a ADEM demonstra curso monofásico e progressivo ou multifásico, a NMO tem padrão de agravamento em conjunto a neurite óptica ou mielite intercalados por remissão. Por outro lado, a EM apresenta quatro formas clínicas descritas como recorrente remitente, primariamente progressiva, secundariamente progressiva e recorrente progressiva. Os sinais e sintomas dessas

doenças são semelhantes o que torna o diagnóstico dificultoso [10,18].

Não existe cura para as doenças desmielinizantes, contudo, o tratamento medicamentoso visa atenuar seus sintomas, recaídas, surtos e diminuir o acúmulo de incapacidades, para tal fim, medicamentos imunoreguladores e imunossupressores são utilizados. Fora da área medicamentosa os tratamentos incluem reabilitação multidisciplinar que demonstra melhora nos casos iniciais desses acometimentos onde não há acúmulo de limitações [19].

Ao menos que haja uma reparação da bainha de mielina, vê-se que os desgastes causados pela desmielinização podem levar a neurodegeneração. Novas drogas são analisadas em laboratório para melhorar o potencial de remielinização a fim de reverter o quadro dessas enfermidades, entretanto, existem desafios ao tratar desses fármacos, por essa razão, existe a necessidade de novas pesquisas acerca dessa possibilidade [20].

Atualmente, diversos fatores contribuem para um diagnóstico não preciso das doenças desmielinizantes; no entanto, estudos descrevem o seu processo desde o prognóstico ao tratamento, tal como é o caso de uma

pesquisa que retratou sobre uma inflamação promotora de remielinização.

Essa ponderação teve como objetivo descrever um novo papel para a sinalização do fator de diferenciação mielóide 88 (MyD88) no apoio à remielinização por meio de respostas inflamatórias mediadas por células mielóides via TNF- α , que são essenciais para a remoção dos restos de mielina fagocítica e para a oligodendro gênese.

Ao longo dessa pesquisa foi obtido resultados sobre a sinalização geral do MyD88 que conduz a resposta remielinizante, dessa forma, elucidando as vias específicas do MyD88 que ao gerar um ambiente propício para remielinização no SNC pode provocar implicações de longo alcance para o desenvolvimento de novas estratégias direcionadas à regeneração da mielina [19].

Na última década também foram descobertas células tronco-neurais tanto em encéfalos em desenvolvimento como em adultos, essas células, imaturas e indiferenciadas, são as precursoras tanto de neurônios como de células gliais. Por maturação e diferenciação, as células troncos podem dar origem a vários tipos diferentes de células no SNC, gerando a capacidade de autorrenovar-se e diferenciar em muitos tipos de neurônios e células gliais, assim como, atuar em regiões do SNC em desenvolvimento e em degeneração. É importante ressaltar que esses estudos têm sido promissores para a área neurológica [21].

Quanto a desmielinização, uma pesquisa que teve como objetivo

descrever novas alterações estruturais do nervo isquiático ao induzir a desnutrição em ratos através da dieta, notou o espessamento da membrana basal e aumento de células endoteliais, núcleos de fibroblastos, fibras mielínicas com aparente remielinização e leucocitose, o que gerou uma reação diferente dos nervos afetados, o que pode ter corroborado para os sinais e sintomas das neuropatias.

Por outro lado, foi concluído em outra investigação que os oligodendrócitos além de produzirem a mielina, também são metabólicos essenciais do axônio. Existem muitos estudos afirmando que diversos fatores podem ocasionar condições desmielinizantes, o principal fator baseia-se na dieta como mediador na biologia dos oligodendrócitos, auxiliando na regeneração da bainha de mielina. Certos alimentos podem também influenciar no impacto da progressão da EM, diante disso, a alimentação em si pode refletir no processo regenerativo [22-24].

É possível, através de análises de lipídios do líquido cefalorraquidiano (LCR) nos pacientes com EM, identificar o aumento dos metabólitos e degradação dos lipídios relacionados ao estresse oxidativo, que está ligado aos fatores externos que influenciam no funcionamento intrínseco do organismo. Isto explica, por exemplo, a associação das enfermidades desmielinizantes com as doenças autoimunes, onde através de critérios de exclusão, pode-se averiguar o direcionamento do diagnóstico correto [25].

Paralelamente a isto, um estudo na Unidade de Brasília da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação encontrou em aproximadamente 30% dos pacientes com NMO a doença autoimune, e durante a pesquisa pode-se perceber a relação com a glândula tireóide, tendo em vista, que a desregulação hormonal metabólica dos hormônios da tireoide compromete o sistema imunológico, tal que, foi observada essa associação em 62,5% desses pacientes. Atualmente existe, diagnóstico com base no quadro clínico sugestivo e alterações dos exames complementares, diagnóstico por exclusão para averiguar se há presença de outras doenças ou o critério de diagnóstico de 2015 que inclui as manifestações clínicas cardinais, a diferenciação entre as doenças com ou sem a presença de anti AQP4, as características radiológicas do nervo óptico, do encéfalo e da medula pela ressonância magnética.

Com o diagnóstico diferencial de NMO e EM é possível obter a exclusão de doenças inflamatórias, como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjogren, doença de Behçet e síndrome do anticorpo antifosfolípido. Uma vez que essas doenças apresentam manifestações neurológicas com NMO, e para aperfeiçoar a investigação dessas enfermidades são realizados os testes de hepatite B e C, de vírus da imunodeficiência humana, e sífilis. Além disso, um estudo mostra que o fator antinuclear (FAN) positivo foi encontrado em 80% de pacientes com NMO e 52% em EM [16,26].

O FAN está ligado ao mimetismo molecular, caracterizado pela

dificuldade do organismo na identificação de um antígeno, o que contribui para o processo inflamatório, isso reflete de forma prejudicial na produção de citocinas, na ação dos astrócitos e interação dos oligodendrócitos para renovação de mielina, tanto em condições normais ou patológicas.

Para confirmar esse evento, através do exame de sangue pode ser identificado presença de infecção, enquanto no exame de LCR há a probabilidade do aparecimento de anticorpos elevados contra AQP4 o que justifica a destruição das fibras nervosas do nervo da medula espinhal (mielite) e fibras nervosas do nervo óptico. Ademais, na ADEM, é evidente que não há um sinal perceptível que identifica a doença por meio das análises laboratoriais devido à ausência de marcadores específicos, salienta-se que deve ser dada prioridade à exclusão de infecção viral ou bacteriana do SNC, o que exige um acompanhamento minucioso perante o indivíduo, juntamente a exames radiológicos, eletroencefalograma e análise microbiológica [18-19, 26-27].

Fora do âmbito laboratorial de análises clínicas, uma pesquisa obteve respostas em termos de melhoria do funcionamento a curto prazo da reabilitação multidisciplinar em pacientes com distúrbios do espectro neuromielite óptica (NMOSD) através da Escala Expandida de Status de Incapacidade (EDSS do inglês Expanded Disability Status Scale). A investigação demonstrou que as funções intestinais, urinárias, cerebrais, piramidais e de

marcha podem se beneficiar com essa prática, enquanto as disfunções sensoriais requerem um período mais longo para a recuperação [28].

Em vista disso, a regeneração funcional da bainha de mielina depende do local da lesão e do tempo de descoberta, pois assim que ocorre o dano no axônio não há reparo imediato devido às complicações na capacidade intrínseca e aos fatores extrínsecos. Com base no exposto, a regeneração da bainha de mielina é um importante benefício terapêutico na vida do indivíduo pois a remielinização é neuroprotetora e pode evitar a deterioração neurológica, assim como pode ser um meio de restauração da velocidade de condução neuronal [16,29].

Não existe apenas um diagnóstico padrão para enfermidades desmielinizantes, devido a isso, a equipe multidisciplinar precisa estar atenta aos indícios manifestados nessas patologias, a fim de encaminhar o enfermo para exames de conclusão do diagnóstico. Caso comprovado o quadro, também é de suma importância que o paciente esteja ciente da doença que está enfrentando e que os possíveis questionamentos que possam surgir para ele sejam desmistificados, pois um dos riscos das doenças desmielinizantes são os psicossociais, devido ao fato de muitos pacientes estarem na idade para iniciar a vida profissional e formar a própria família [30-32].

Contudo, existem desafios na percepção das manifestações clínicas visto que são semelhantes a outras doenças, concomitante a isso, os sinais e

sintomas são expressos de forma silenciosa e consequentemente há presença de alguma incapacidade neurológica durante a vida. Diante dessas considerações é importante atentar-se ao histórico do paciente e ao início dos sintomas, queixas principais e sinais subjetivos, para que seja efetiva a abordagem e acompanhamento necessário ao indivíduo [28].

Conclusions

Após a análise dos artigos escolhidos e desenvolvimento da presente revisão integrativa tornou-se evidente a relevância do conhecimento acerca das doenças desmielinizantes do SNC. Ademais, esse estudo evidenciou a baixa incidência de pesquisas brasileiras relacionadas ao assunto e também a discrepância na quantidade de pesquisas acerca da EM, em comparação a NMO e ADEM.

A falta de conhecimento acerca dessas doenças pode levar ao diagnóstico tardio ou errôneo, assim como, eventual incapacidade neurológica. Com o avanço das técnicas de diagnóstico em conjunto as escalas implementadas para a avaliação da progressão da doença, o diagnóstico precoce tornou-se uma realidade, onde com o tratamento medicamentoso correto, os sintomas clínicos e neurológicos da doença podem ser retardados a fim de desacelerar o comprometimento da bainha de mielina.

Vale ressaltar, no Brasil são necessários estudos mais aprimorados acerca dessas enfermidades com o intuito de promover educação

permanente e continuada a profissionais de saúde, bem como, uma melhor coordenação do cuidado e análise de indivíduos acometidos, em função da alta probabilidade de erros de diagnóstico por tratar de doenças raras no território brasileiro.

Podemos concluir com esse estudo que de fato ainda há muito a se descobrir sobre doenças desmielinizantes. Esse estudo teve como finalidade alertar futuros cientistas e pesquisadores sobre o reconhecimento dessas enfermidades de modo que ocorram mais estudos e investimentos na área.

Com o avanço tecnológico e pesquisas mais específicas na área da neurologia, torna-se cada vez mais próximo a possibilidade de regeneração da mielina e reabilitação desses pacientes. Em vista disso, respostas mais claras e evidentes são esperadas para o futuro, assim como, diagnósticos precisos, tratamentos adequados e possivelmente a remielinização e restauração do comprometimento neurológico do indivíduo.

References

- [1] Uchoa JLC, José C. Histologia básica - texto & atlas, 13ª ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2017.
- [2] Raymundo MV. O Sistema Nervoso Humano: Um Enfoque Psico-funcional. 1ª ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2016.
- [3] Alberto MJC. Fisiologia humana. 2ª ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2021.
- [4] Silverthorn DU. Fisiologia humana. 7ª ed. Rio Grande do Sul: Grupo A; 2017.
- [5] Keith L. Moore AF. Dalley AMRA. Anatomia orientada para clínica, 8ª ed. Rio de Janeiro: grupo GEN; 2018.
- [6] Vale TC. Guia de Bolso de Neurologia 1ªed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018.
- [7] Brasil. Portaria conjunta nº 7, de 3 de julho de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Ministério da Saúde; 2019.
- [8] Brasil. Portaria n. 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a política nacional de atenção integral às pessoas com doenças raras, aprova as diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no âmbito do SUS e institui incentivos financeiros de custeio. Ministério da Saúde. 2014.
- [9] Trebst C. Jarius S. Berthele A. Paul F. Schippling S. Wildemann B. et, al. & Neuromyelitis optica study group (NEMOS). Atualização sobre o diagnóstico e tratamento da neuromielite optica: recomendações do Grupo de Estudos Neuromielite Optica (NEMOS). Journal of neurology, 2014; 261(1): 1–16. doi: 10.1007/s00415-013-7169-7.
- [10] Bertolucci PHF, Ferraz HB, Barsottini OG, Pedrosa JL. Neurologia: Diagnóstico e Tratamento. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2016.
- [11] Sousa LM, Marques-Vieira C, Severino SS, Antunes AV. Metodologia

- de Revisão Integrativa da Literatura em Enfermagem. *Rev Inv Enferm.* 2017; Série II (21): 17-26.
- [12] NDORMS, Universidade de Oxford. Centro de Estatística em Medicina (CSM).
- [13] Koelman DL. Chahin S. Mar SS. Venkatesan A. Hoganson GM. Yeshokumar AK. Et al. Encefalomielite aguda disseminada em 228 pacientes: Um estudo retrospectivo e multicêntrico dos EUA. *Neurologia*, 2016;86(22): 2085-2093.
- [14] Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Esclerose múltipla. *The New England Journal of Medicine*, 2018; 378 (2), 169–180.
- [15] Del Negro MC. Marinho PBC. Alvarenga RMP. Neuromielite optica: características fenotípicas em uma série brasileira de casos. *Arq. Neuropsiquiatr*, 2017; 75(2): 81-86. doi:10.1590/0004-282X20160193
- [16] Gomes MM. Afonso A. Soares-Fernandes J. Antunes H. Barbosa C. Encefalomielite aguda disseminada: série de casos. *Nascer e Crescer*, 2017; 26(2): 95-102.
- [17]. Torisu H, Okada K. Vacinação aguda disseminada encefalomielite. *A vacina*. 2019(8):1126-9.
- [18] Denis B, Rezende BGND. Amerepam - Manual do Neurologia, 2ª ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2018.
- [19] Franklin RJM, Constant CF. Regenerando a mielina CNS - de mecanismos a medicamentos experimentais. *Críticas da natureza. Neurociência*, 2017; 18(12): 753–769. doi: 10.1038/nrn.2017.136.
- [20] Balestri S, Giovane AD, Sposato C, Ferrarelli M, Ragnini-Wilson A. Os desafios atuais para a descoberta de drogas na remielinização do CNS. *Revista internacional de ciências moleculares*, 2021; 22(6): 2891. doi: 10.3390/ijms22062891.
- [21] Murugaiyan G, Fujiwara M, Garo LP. Inflamação promovendo remyelination: Novo papel para a sinalização myD88 em Microglia/Macrófagos. *Tendências Neurosci.* 2020; 43(7): 455-457.
- [22] Lundy-Ekman L. *Neurociência - Fundamentos para a Reabilitação*, 5ª ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2019.
- [23] Langley MR, Triplet EM, Scarisbrick IA. Influência dietética na produção de mielina do sistema nervoso central, lesão e regeneração. *Biochim Biophys Acta Mol Base Dis.* 2020; 1866(7): 165779. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165779.
- [24] Gouveia AS; Fazan VPS; Vasconcelos CAC. Novos achados em microscopia eletrônica de transmissão do Nervo Isquiático de ratos desnutridos. *Anais do II Simpósio Nordeste em Neurociências, Nutrição e Desenvolvimento Humano*, 2017, Recife, 616.804 CDD (23. ed. a.) UFPE (BC2017-109).
- [25] Oliveira EML, Montani DA, OLiveira-Silva D, Rodrigues-Oliveira AF, Matas SLA, Fernandes GBP, Silva IDCg, et al. A esclerose múltipla tem uma assinatura lipídica distinta no plasma e fluido cefalorraquidiano. *Arq.*

Neuro-Psiquiatr. 2019; 77(10):696-704. doi: 10.1590/0004-282X20190122.

[26] Gagliardi RJ. Takayanagui OM. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia, 2ª ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2019.

[27] Amorim ALM. Cabral NC. Osaku FM. Len CA. Oliveira EML. Terreri MT. Associação entre doença desmielinizante e doença reumática autoimune em uma população pediátrica. Rev. Bras. O Reumatol. 2017; 57(3): 224-228. doi: 10.1016/j.rbre.2016.09.016.

[28] Suo DM. Liu LL. Zhang LJ. Li LM. Wang J. et al. Reabilitação multidisciplinar para adultos com distúrbios do espectro neuromielite optica: Estudo piloto. J Rehabil Med. 2019;51(9):692-697.

[29] Young P A, Young P H, Tolbert D L. Neurociência clínica básica 3a ed. São Paulo: Manole; 2018.

[30] Bennis A, El Otmani H, Benkirane N, Harrizi I, El Moutawakil B, Rafai MA. Curso clínico de neuromielite o transtorno do espectro óptico em uma coorte marroquina. Mult Scler Relat Disord. 2019; 30:141-148.

[31] Stratos K, Lee L, Dai D, Pavenski K, Zuo F, Rotstein D. Avaliação da etnia como preditor de fenótipo diagnóstico e prognóstico em neuromielite optica desordem do espectro em Toronto, Canadá. Mult Scler Relat Disord. 2020; 40:101950.

[32] Louis DE. Mayer SA. Rowland LP. Merritt - Tratado de Neurologia, 13ª ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2018.

Conflict of interest: The author declares no conflicts of interest.

Acknowledgements: None.

Funding: None.

How to cite this article: Silva MGL, Nascimento TL, Silva EM, Albino AS, Oliveira RL, Ramos LGA. Doenças Desmielinizantes do Sistema Nervoso Central: estado da arte baseado em uma revisão integrativa. Brazilian Journal of Case Reports. 2022 Jul-Sep;02(3):136-147.