



Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Escola de Ciências Médicas e da Vida

Ana Paula Figueiredo Parrode
Júlia Sebba Chater

A RELAÇÃO HORMONAL NA ESCLEROSE MÚLTIPLA
FATORES PROTETORES E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Goiânia
2026

Ana Paula Figueiredo Parrode

Júlia Sebba Chater

A RELAÇÃO HORMONAL NA ESCLEROSE MÚLTIPLA
FATORES PROTETORES E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

PROJETO APRESENTADO NA DISCIPLINA MED2051 -
UNID. IX - TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO I DO
CURSO DE MEDICINA DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DE GOIÁS.

ORIENTADORA: Professora Dra. Graziela Torres Blanch

Goiânia

2026

Dedicamos este trabalho à nossa orientadora, Professora Dra. Graziela Torres Blanch, que nos acompanha desde o segundo período e que, ao aceitar nos orientar nessa etapa, conduziu com maestria e paciência cada passo deste TCC. Em um momento tão intenso quanto a transição para o internato, sua presença foi fundamental para que chegássemos até aqui.

Dedicamos também às nossas famílias, que estiveram ao lado em cada etapa dessa jornada, com amor, paciência e apoio.

AGRADECIMENTOS

À nossa orientadora, Professora Dra. Graziela Torres Blanch, que nos acompanha desde o segundo período e que abraçou a orientação deste trabalho numa das fases mais intensas do curso, a transição para o internato. Com muita paciência e maestria, guiou cada etapa deste TCC. Obrigada por tudo que construímos juntas ao longo desses anos.

À Pontifícia Universidade Católica de Goiás e à Escola de Ciências Médicas e da Vida, por nos proporcionar uma formação que nos moldou como pessoas e como profissionais.

Às nossas famílias, que nos sustentaram com amor em cada momento difícil, que comemoraram cada pequena conquista e que nunca duvidaram de que chegaríamos até aqui. Essa conquista também é de vocês.

Aos colegas que estiveram ao nosso lado nessa caminhada, obrigada por tornarem esse processo mais leve. A parceria de vocês fez toda a diferença nos momentos em que parecia que não ia dar certo.

Uma à outra, por cada troca, cada revisão e por toda a parceria ao longo dessa etapa. Construir este trabalho juntas, em meio a tudo que essa fase exigiu, é uma conquista que carregaremos com muito orgulho.

A todas as mulheres que convivem com a esclerose múltipla, esperamos que este trabalho contribua, de alguma forma, para um cuidado cada vez mais humano e personalizado.

DECLARAÇÃO DO USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

As autoras declaram ter utilizado ferramentas de inteligência artificial durante a elaboração deste Trabalho de Conclusão de Curso, com finalidades de apoio ao processo de pesquisa e produção acadêmica, de forma complementar e sob supervisão humana, conforme descrito a seguir.

As ferramentas utilizadas foram Claude (Anthropic), ChatGPT (OpenAI) e NotebookLM (Google), empregadas nas seguintes finalidades: revisão textual e gramatical; auxílio na estruturação e organização dos parágrafos; apoio na pesquisa bibliográfica; e elaboração de infográficos.

As ferramentas não foram utilizadas para geração autônoma de conteúdo científico, sendo todas as informações apresentadas verificadas, analisadas e validadas pelas autoras. As autoras assumem integral responsabilidade pelo conteúdo final, pela acurácia das informações, pela autenticidade das referências citadas e pela integridade científica do trabalho.

RESUMO

A esclerose múltipla (EM) é uma patologia autoimune crônica do sistema nervoso central com nítida disparidade de gênero, apresentando no Brasil uma prevalência de 14,5 casos por 100 mil habitantes e predomínio feminino de 76,3%. Com o objetivo de analisar a influência do estrogênio nos mecanismos imunológicos e na progressão clínica da doença, realizou-se uma revisão integrativa de literatura nas bases PubMed, SciELO, LILACS e Google Scholar, selecionando-se 14 artigos científicos publicados majoritariamente entre 2013 e 2025. Os achados demonstraram que estrogênio e progesterona atuam como moduladores da resposta inflamatória, enquanto a testosterona exerce papel imunossupressor e neuroprotetor. Observou-se que períodos de elevação hormonal, como a gestação, promovem redução significativa nas taxas de recaída, ao passo que o declínio hormonal na menopausa é um ponto de inflexão funcional que acelera a neurodegeneração. Concluiu-se que os hormônios sexuais são protagonistas na fisiopatologia da EM, e o avanço em terapias hormonais adjuvantes representa uma perspectiva promissora para o manejo personalizado da doença no cenário brasileiro.

Palavras-chave: Esclerose múltipla; estrogênios; imunomodulação; menopausa; gestação.

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune pathology of the central nervous system with a clear gender disparity, showing a prevalence of 14.5 cases per 100,000 inhabitants in Brazil and a female predominance of 76.3%. This study aimed to analyze the influence of estrogen on immune mechanisms and clinical disease progression. An integrative literature review was conducted in the PubMed, SciELO, LILACS, and Google Scholar databases, selecting 14 scientific articles published mostly between 2013 and 2025. The findings demonstrated that estrogen and progesterone acted as modulators of the inflammatory response, while testosterone played an immunosuppressive and neuroprotective role. It was observed that periods of hormonal elevation, such as pregnancy, promoted a significant reduction in relapse rates, whereas the hormonal decline in menopause was a functional inflection point that accelerated neurodegeneration. It was concluded that sex hormones are protagonists in the pathophysiology of MS, and the advancement in adjuvant hormonal therapies represents a promising perspective for personalized disease management in the Brazilian scenario.

Keywords: Multiple sclerosis; estrogens; immunomodulation; menopause; pregnancy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- EBV – Vírus Epstein-Barr
- EM – Esclerose múltipla
- HLA – Antígeno leucocitário humano (*Human Leukocyte Antigen*)
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- SNC – Sistema nervoso central
- SUS – Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	(página 1 a 3)
2 OBJETIVOS.....	(página 4)
2.1 Objetivo Geral.....	(página 4)
2.2 Objetivos Específicos	(página 4)
3 MÉTODOS	(página 5 a 6)
4 RESULTADOS.....	(página 7 a 12)
5 DISCUSSÃO.....	(página 13 a 15)
6 CONCLUSÃO	(página 16)
REFERÊNCIAS	(página 17 a 18)

1 INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune crônica que atinge o sistema nervoso central, destruindo progressivamente a mielina, substância que reveste as fibras nervosas e garante a eficiência na transmissão dos impulsos elétricos. Quando esse revestimento se rompe, o resultado é uma série de comprometimentos neurológicos que variam em intensidade e forma (SICOTTE et al., 2002). Sua história remonta ao século XIX, quando Jean-Martin Charcot identificou, em autópsias, as placas desmielinizantes que se tornaram a marca anatomopatológica da doença (VOSKUHL; GOLD, 2009).

A EM é hoje uma das condições neurodegenerativas mais prevalentes no mundo, atingindo cerca de 2 a 2,5 milhões de pessoas, sobretudo entre os 20 e os 50 anos (YSRRAELIT; CORREALE, 2018). No Brasil, a prevalência chega a aproximadamente 14,5 casos por 100 mil habitantes, com marcante predominância feminina: 76,3% dos diagnósticos recaem sobre mulheres (MOURA et al., 2025). Esse dado não é trivial: ele aponta, desde o início, para uma influência biológica que vai além da genética.

A diferença de prevalência entre os sexos é um dos achados mais consistentes na literatura sobre a doença, e coloca os hormônios androgênicos no centro do debate como possíveis fatores protetores (VOSKUHL, 2011; HARBO; GOLD; VUKUSIC, 2013). Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) revelam que a população brasileira com 65 anos ou mais cresceu 57,4% entre 2010 e 2022, representando hoje 10,9% do total de habitantes (IBGE, 2023). Esse envelhecimento acelerado traz consigo um aumento proporcional na incidência de doenças crônicas e neurodegenerativas, entre elas a EM, fenômeno diretamente relacionado às transformações hormonais que acompanham o envelhecimento feminino (IBGE, 2023; MONTALBAN et al., 2018). O peso econômico dessa realidade é expressivo: entre 2000 e 2015, os gastos públicos brasileiros com a EM ultrapassaram 2 bilhões de dólares, com custo médio anual por paciente estimado em 19.012,32 dólares (SILVA et al., 2016).

O impacto da doença na vida de quem convive com ela é amplo e profundo. A fadiga intensa, um dos sintomas mais incapacitantes, compromete diretamente a

qualidade de vida e a produtividade. Dificuldades motoras, visuais, cognitivas e emocionais tornam o manejo clínico complexo, exigindo suporte multidisciplinar contínuo (MONTALBAN et al., 2018; YSRRAELIT; CORREALE, 2018).

O estrogênio e a progesterona, hormônios predominantes no organismo feminino, exercem papel imunomodulador relevante: dependendo da concentração e do contexto fisiológico, podem suprimir ou exacerbar respostas imunes (VOSKUHL; GOLD, 2009). Durante a gravidez, quando os níveis desses hormônios atingem seu pico, as taxas de recaída da EM caem de forma significativa, o que constitui evidência direta de um efeito protetor (SICOTTE et al., 2002). Fora do período gestacional, porém, as flutuações hormonais ao longo do ciclo menstrual e da vida reprodutiva podem favorecer uma ativação imunológica mais intensa, o que ajudaria a explicar a maior incidência da doença nas mulheres. A testosterona, por sua vez, exerce ação imunossupressora consistente, funcionando como um fator de proteção nos homens (HSU; BOVE, 2024). Esse conjunto de evidências posiciona os hormônios sexuais como alvos terapêuticos promissores no manejo da EM.

A fisiopatologia da doença é, contudo, multifatorial. A deficiência de vitamina D é reconhecida como fator de risco relevante, com níveis baixos associados à maior atividade inflamatória no sistema nervoso central (ASCHERIO; MUNGER, 2016). A infecção pelo vírus Epstein-Barr representa outro gatilho expressivo: estudos epidemiológicos demonstram que o risco de desenvolver EM aumenta 32 vezes após a soroconversão para esse vírus (BJORNEVIK et al., 2022). Tabagismo e obesidade completam esse quadro, elevando a susceptibilidade e acelerando a progressão da doença (MONTALBAN et al., 2018).

A esclerose múltipla emerge, portanto, como uma condição em que biologia, ambiente e comportamento se entrelaçam. As diferenças hormonais entre os sexos, isto é, o papel imunomodulador do estrogênio e da progesterona em contraste com a ação imunossupressora da testosterona, traduzem variações reais na prevalência e na evolução clínica da doença (YSRRAELIT; CORREALE, 2018; HSU; BOVE, 2024). Fatores ambientais como hipovitaminose D, infecção pelo vírus Epstein-Barr, tabagismo e obesidade reforçam sua natureza complexa (ASCHERIO; MUNGER, 2016; BJORNEVIK et al., 2022). Somado ao impacto socioeconômico considerável no Brasil (SILVA et al., 2016; MOURA et al., 2025), esse cenário justifica investigações aprofundadas sobre os mecanismos hormonais envolvidos. Este trabalho se propõe,

exatamente, a analisar a influência do estrogênio nos processos imunológicos e na progressão clínica da EM, articulando dimensões epidemiológicas, fisiopatológicas e terapêuticas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar de forma aprofundada a influência do estrogênio nos mecanismos imunológicos e na progressão clínica da esclerose múltipla (EM), considerando interações com fatores hormonais, epidemiológicos, terapêuticos e fisiopatológicos, além de identificar as implicações dessa influência no desenvolvimento de estratégias de tratamento e prevenção.

2.2 Objetivos Específicos

Investigar os mecanismos imunomoduladores do estrogênio na EM;

Comparar diferenças de prevalência e evolução clínica entre os sexos;

Avaliar o impacto clínico do estrogênio durante gestação, menopausa e envelhecimento em pacientes com EM;

Relacionar fatores hormonais a aspectos ambientais na etiologia e progressão da EM.

3 MÉTODOS

Para alcançar os objetivos propostos, o estudo adotou uma abordagem interdisciplinar fundamentada em pesquisa bibliográfica e análise qualitativa dos dados disponíveis, organizada em etapas metodológicas articuladas entre si.

A revisão de literatura foi conduzida de forma integrativa, reunindo evidências atualizadas e relevantes sobre a influência do estrogênio nos mecanismos imunológicos e na progressão clínica da EM. Os artigos foram obtidos nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e Google Scholar, com uso das palavras-chave "multiple sclerosis", "estrogen", "testosterone", "hormonal therapy" e "hormonal immunomodulation".

A pergunta norteadora foi estruturada segundo a estratégia PICO: População (pacientes com EM), Intervenção (hormônios sexuais), Comparação (ausência de exposição hormonal ou declínio hormonal) e Desfecho (atividade inflamatória, taxa de recaída e progressão da incapacidade). A revisão seguiu as diretrizes adaptadas do protocolo PRISMA, considerando as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.

Os critérios de inclusão contemplaram estudos publicados majoritariamente entre 2013 e 2025, com a incorporação de trabalhos clássicos e seminais de 2002 e 2009 para fundamentação histórica; artigos disponíveis em português e inglês, com prioridade para revistas indexadas; e pesquisas que abordaram especificamente a relação entre hormônios sexuais, imunomodulação e esclerose múltipla. Estudos duplicados, artigos de opinião sem base científica e trabalhos sem acesso completo foram excluídos, resultando em uma matriz final de 14 artigos científicos analisados qualitativamente.

Os dados foram organizados em categorias temáticas: o papel do estrogênio na imunomodulação; diferenças de prevalência e evolução clínica entre os sexos; impacto do estrogênio em diferentes fases da vida (gestação, menopausa e envelhecimento); e terapias experimentais baseadas em modulação hormonal. Essas categorias sustentaram uma análise comparativa detalhada entre os estudos revisados.

A interpretação dos achados seguiu uma abordagem qualitativo-descritiva, com aplicação da técnica de análise de conteúdo para organizar e sintetizar as informações extraídas. Os resultados foram representados, sempre que possível, em diagramas, quadros-resumo e gráficos.

O estudo também contemplou uma avaliação socioeconômica dos custos associados ao manejo da EM, incluindo terapias hormonais, medicamentos e internações hospitalares no contexto brasileiro, discutindo estratégias de saúde pública voltadas à redução desses custos. Cada etapa metodológica foi articulada diretamente aos objetivos específicos do estudo.

Entre as limitações reconhecidas, destacam-se a restrição a artigos em determinados idiomas, a ausência de consenso entre os estudos analisados e a escassez de dados quantitativos mais abrangentes sobre a prevalência da EM no Brasil.

Tabela 1 – Síntese da revisão integrativa de literatura sobre a influência dos hormônios sexuais na esclerose múltipla (2002–2025)

Autor/Ano	Achados Principais	Desfecho	Grau de Conclusão
Sicotte et al., 2002	Estudo experimental com estriol; redução significativa nas recaídas e melhora clínica em mulheres com EM.	Positivo – evidencia efeito protetor do estrogênio.	Conclusivo
Voskuhl, 2011	Revisão sobre diferenças imunológicas entre os sexos; o estrogênio e a progesterona modulam a resposta imune, enquanto a testosterona exerce ação imunossupressora.	Positivo – fundamenta a base teórica hormonal da EM.	Conclusivo
Harbo et al., 2013	Artigo de revisão que integra dados genéticos e hormonais; discute como o dimorfismo sexual e a interação entre o locus HLA e hormônios sexuais influenciam a susceptibilidade e o curso clínico.	Positivo – reforça o papel multifatorial (hormonal e genético) na patogênese.	Conclusivo
Ribbons et al., 2015	Dados observacionais indicam que o sexo masculino e o período pós-menopausa associam-se a pior evolução clínica e funcional.	Positivo – correlaciona a queda hormonal à piora funcional.	Conclusivo
Ascherio & Munger, 2016	Revisão de fatores epidemiológicos; cita o estrogênio como fator potencialmente protetor contra o risco de EM.	Positivo – sugere associação entre hormônio e menor risco.	Inconclusivo

Montalban et al., 2018	Revisão ampla sobre EM, incluindo influência dos hormônios sexuais como moduladores da imunidade e da resposta terapêutica.	Positivo – reconhece influência hormonal, mas sem ensaios clínicos.	Inconclusivo
Ysraelit & Correale, 2018	Revisão sobre impacto dos hormônios sexuais na imunidade e na progressão da EM; destaca o efeito anti-inflamatório do estrogênio dependente da dose.	Positivo – demonstra imunomodulação protetora.	Conclusivo
Rocca et al., 2020	Revisão sistemática sobre menopausa em mulheres com EM; associa o declínio estrogênico à aceleração da incapacidade e piora cognitiva.	Positivo – relaciona declínio estrogênico à progressão.	Conclusivo
Bornstein et al., 2020	Analisa o papel dos hormônios ao longo das fases da vida feminina (puberdade, gestação, reprodução assistida).	Positivo – reforça o efeito protetor cíclico dos estrogênios.	Conclusivo
Bjornevik et al., 2022	Estudo seminal que identifica o vírus Epstein-Barr como o principal gatilho da EM (risco 32x maior); permite contextualizar como fatores ambientais interagem com o sistema imune.	Positivo- estabelece a base etiológica sobre a qual os hormônios exercem sua influência.	Conclusivo
Hsu & Bove, 2024	Revisão de terapias hormonais em EM; observa melhora clínica e redução de recaídas com uso de estrogênio e testosterona.	Positivo – sustenta o potencial terapêutico hormonal.	Conclusivo

Moura et al., 2025.	Meta-análise sobre prevalência da EM no Brasil; confirma predomínio feminino e sugere influência hormonal.	Positivo – associa perfil epidemiológico nacional ao eixo hormonal.	Conclusivo
Shayestehfar et al., 2024	Revisão de ensaios clínicos com terapias hormonais; mostra efeitos positivos na inflamação e remielinização, porém com heterogeneidade entre estudos.	Positivo – indica tendência favorável, mas pede mais evidências.	Inconclusivo
Silverman et al., 2025	Estudo multicêntrico de coorte mostra que a transição menopausal é um ponto de inflexão na progressão funcional e nos biomarcadores neurodegenerativos.	Positivo – confirma impacto hormonal direto.	Conclusivo

Nota: classificou-se como 'Conclusivo' o estudo que apresentou desfecho primário claramente definido, grupo controle ou comparador e resultados estatisticamente significativos; e como 'Inconclusivo' aquele com limitações metodológicas que impedem generalização dos achados.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2025).

4 RESULTADOS

Os primeiros estudos experimentais com hormônios sexuais e EM remontam ao início dos anos 2000, quando pesquisadores testaram o uso de estriol, hormônio característico da gestação, em mulheres com a doença. Os resultados foram expressivos: redução significativa das taxas de recaída e melhora clínica durante o período de tratamento, abrindo caminho para pensar os hormônios sexuais como moduladores terapêuticos da doença (SICOTTE et al., 2002).

Na década seguinte, a pesquisa imunológica confirmou diferenças consistentes entre homens e mulheres quanto à resposta autoimune. O estrogênio e a progesterona demonstraram efeito modulador sobre a atividade inflamatória; a testosterona, por sua vez, apresentou ação imunossupressora, o que contribui para explicar por que a EM acomete muito mais mulheres do que homens (Figura 1) (VOSKUHL, 2011). Análises que integraram dados hormonais e genéticos reforçaram esse quadro, mostrando que a interação entre predisposição genética e perfil hormonal interfere tanto no risco de desenvolvimento quanto na trajetória clínica da doença (Figura 1) (HARBO; GOLD; VUKUSIC, 2013).

Ao longo da vida da mulher, as variações hormonais deixam marcas clínicas rastreáveis. Mulheres na pós-menopausa com formas progressivas da EM apresentam desempenho funcional significativamente pior do que aquelas em idade reprodutiva, evidência que conecta o declínio estrogênico à progressão clínica da doença (Figura 1) (RIBBONS et al., 2015).

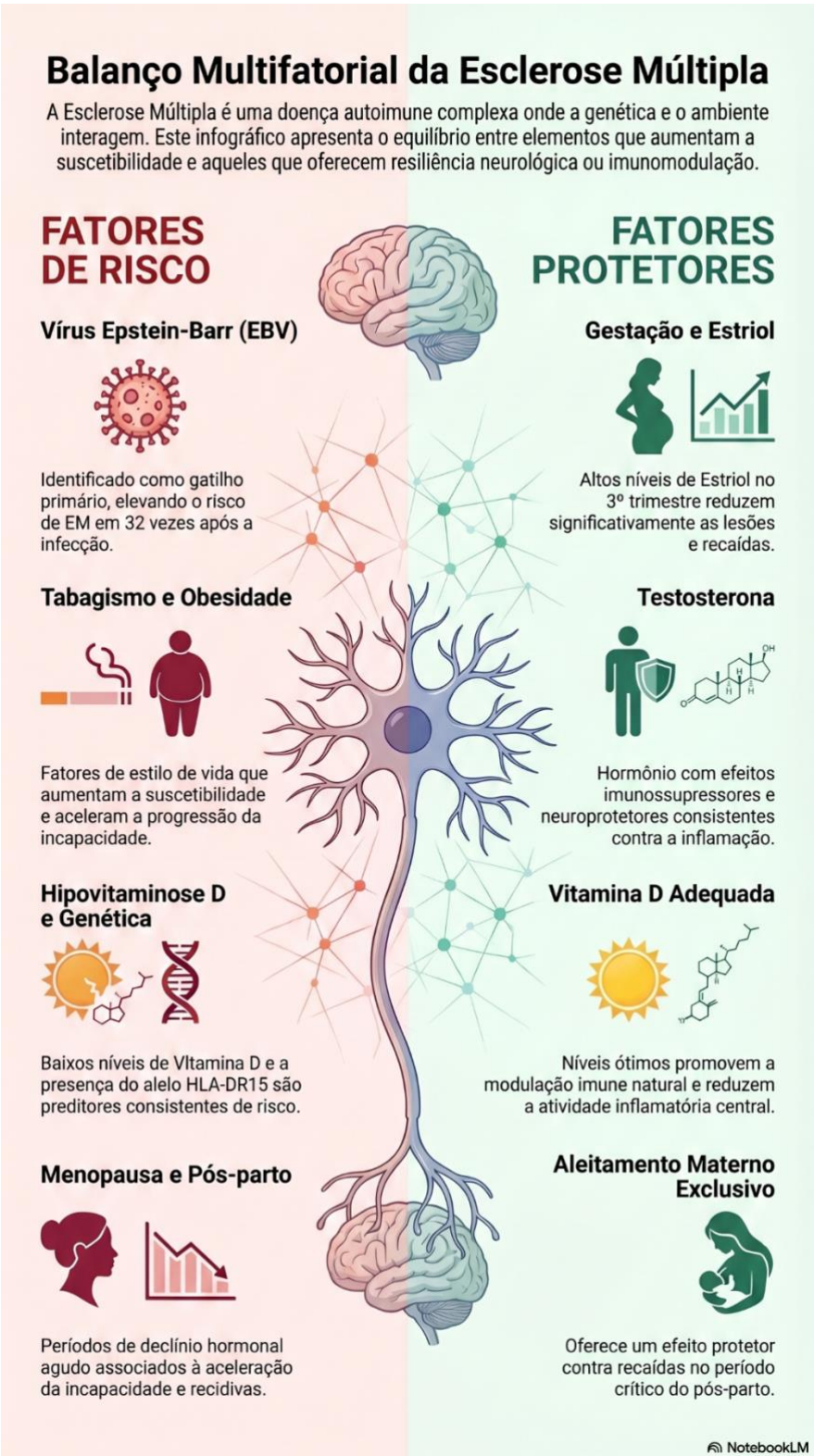
Revisões mais abrangentes contextualizaram os hormônios sexuais entre outros fatores de risco relevantes na fisiopatologia da EM, como a deficiência de vitamina D e a infecção pelo vírus Epstein-Barr, revelando a complexidade da interação entre fatores ambientais, imunológicos e hormonais (Figura 1) (ASCHERIO; MUNGER, 2016; MONTALBAN et al., 2018). O estrogênio, em particular, demonstrou ação anti-inflamatória dose-dependente, com possível influência sobre os processos de remielinização (YSRRAELIT; CORREALE, 2018).

Achados mais recentes associaram a transição menopausal à piora cognitiva e funcional, com alterações em marcadores de atividade da doença que acompanham as flutuações hormonais ao longo da vida feminina (Figura 1) (ROCCA et al., 2020; BORNSTEIN; YSRRAELIT; CORREALE, 2020). Em paralelo, um estudo de grande

escala estabeleceu que a infecção pelo vírus Epstein-Barr eleva em 32 vezes o risco de desenvolver EM após soroconversão, dado que amplia a compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos na etiologia da doença (Figura 1) (BJORNEVIK et al., 2022).

Na fronteira da investigação clínica, terapias hormonais e moduladores seletivos de receptores têm demonstrado redução da atividade inflamatória e melhora clínica, ainda que a heterogeneidade metodológica entre os ensaios analisados limite conclusões definitivas (HSU; BOVE, 2024; SHAYESTEHFAR et al., 2024). No Brasil, dados epidemiológicos recentes confirmaram o predomínio feminino da doença (76,3%) e estimaram prevalência de 14,5 casos por 100 mil habitantes, sugerindo influência consistente do eixo hormonal tanto na susceptibilidade quanto na progressão (MOURA et al., 2025). Um estudo multicêntrico recente identificou a menopausa como ponto de inflexão funcional na trajetória clínica da doença, associando o declínio hormonal a alterações em biomarcadores e piora da progressão neurológica (Figura 1) (SILVERMAN et al., 2025).

Figura 1 – Balanço multifatorial da esclerose múltipla: fatores de risco e fatores protetores



Fonte: elaborado pelas autoras com suporte de inteligência artificial (NotebookLM, Google, 2025)

5 DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão apontam com consistência para o papel dos hormônios sexuais como moduladores da resposta imune e da progressão da EM (SICOTTE et al., 2002; VOSKUHL, 2011; YSRRAELIT; CORREALE, 2018). Dos 14 estudos analisados, 11 apresentaram resultados positivos quanto à participação hormonal na fisiopatologia da doença, e nove foram classificados como conclusivos. Essa convergência sustenta mecanismos biológicos bem estabelecidos que explicam o predomínio feminino da EM e as variações clínicas ao longo da vida reprodutiva da mulher (Figura 1) (HSU; BOVE, 2024; MOURA et al., 2025).

Os mecanismos de ação são claros na literatura: estrogênio e progesterona modulam a atividade inflamatória, enquanto a testosterona atua como imunossupressor (Figura 1) (VOSKUHL, 2011). A interação desses fatores com o gênero e a predisposição genética é determinante tanto para a susceptibilidade quanto para a evolução da enfermidade (HARBO; GOLD; VUKUSIC, 2013). Soma-se a isso a ação anti-inflamatória dose-dependente do estrogênio, com possível influência sobre processos de remielinização (YSRRAELIT; CORREALE, 2018), base teórica que fundamenta a participação hormonal na modulação imune característica da EM.

Quanto aos efeitos protetores, a convergência entre os estudos é significativa. O uso experimental de estriol resultou em redução das taxas de recaída em mulheres com EM (Figura 1) (SICOTTE et al., 2002). Análises sobre o papel dos hormônios ao longo das fases da vida feminina reforçaram o efeito protetor cíclico dos estrogênios, da puberdade à gestação e à reprodução assistida (Figura 1) (BORNSTEIN; YSRRAELIT; CORREALE, 2020). Investigações mais recentes sobre terapias hormonais confirmaram melhora clínica e redução de recaídas tanto com estrogênio quanto com testosterona (HSU; BOVE, 2024).

O declínio hormonal, em contrapartida, opera no sentido oposto. Mulheres pós-menopausa com formas progressivas da EM apresentaram desempenho funcional significativamente pior (Figura 1) (RIBBONS et al., 2015). Revisões sistemáticas descreveram aceleração da incapacidade e deterioração cognitiva após a menopausa (ROCCA et al., 2020). Pesquisas de coorte recentes confirmaram esse padrão, identificando a transição menopausal como um ponto de inflexão real, associado a

alterações em biomarcadores de neurodegeneração e agravamento da progressão neurológica (Figura 1) (SILVERMAN et al., 2025).

Apesar da convergência geral, alguns estudos permanecem inconclusivos, resultado de limitações metodológicas ou de heterogeneidade entre ensaios (RIBBONS et al., 2015; ASCHERIO; MUNGER, 2016; MONTALBAN et al., 2018; SHAYESTEHFAR et al., 2024). Essa divergência reflete, em parte, a complexidade da interação entre fatores ambientais, imunológicos e hormonais, especialmente porque os hormônios foram frequentemente analisados em conjunto com outros gatilhos, como a infecção pelo vírus Epstein-Barr, responsável por um aumento de 32 vezes no risco de desenvolvimento da patologia (Figura 1) (BJORNEVIK et al., 2022).

A divergência observada entre os estudos classificados como inconclusivos reflete um desafio metodológico inerente ao campo: a dificuldade de isolar o efeito hormonal em coortes heterogêneas e a carência de desenhos experimentais padronizados. Enquanto alguns autores focam em desfechos puramente funcionais, outros priorizam marcadores radiológicos, o que fragmenta a análise e impede, por ora, a consolidação de um protocolo clínico universal

Lacunas críticas persistem, destacando-se a escassez de ensaios clínicos de fase 3 e a heterogeneidade metodológica que limita a generalização dos resultados (SHAYESTEHFAR et al., 2024). No cenário nacional, embora o eixo hormonal seja relevante na epidemiologia (MOURA et al., 2025), faltam investigações sobre terapias na população brasileira. Somam-se a isso limitações como a restrição idiomática da literatura, a ausência de consenso acadêmico e a carência de dados quantitativos abrangentes sobre a prevalência da EM no país.

A integração dos achados com a fisiopatologia da doença revela que os hormônios atuam em múltiplos pontos da cascata patológica. Na fase inflamatória, modulam a resposta autoimune por meio de efeitos anti-inflamatórios (VOSKUHL, 2011). Na fase de desmielinização, influenciam a remielinização de forma dose-dependente (YSRRAELIT; CORREALE, 2018). Na fase neurodegenerativa, o declínio hormonal da menopausa se correlaciona com a aceleração da incapacidade funcional e com alterações em biomarcadores de dano axonal (SILVERMAN et al., 2025). Essa atuação em múltiplas etapas reforça o potencial dos hormônios sexuais como alvos terapêuticos complementares às abordagens já consolidadas.

É fundamental ponderar, contudo, que as terapias hormonais não são isentas de riscos sistêmicos. O uso de estrogênio exógeno, por exemplo, está associado ao aumento do risco de tromboembolismo venoso, neoplasias hormônio-dependentes (mama e endométrio) e eventos cardiovasculares. Portanto, qualquer indicação terapêutica deve ser rigorosamente individualizada, sopesando os benefícios neuroimunológicos frente aos riscos sistêmicos, sob supervisão médica especializada.

6 CONCLUSÃO

Em síntese, as evidências acumuladas demonstram que os hormônios sexuais participam ativamente da fisiopatologia da esclerose múltipla, exercendo efeitos protetores durante períodos de elevação hormonal e contribuindo para a progressão da doença quando em declínio. Embora os estudos sejam majoritariamente conclusivos quanto aos efeitos biológicos, a tradução para a prática clínica requer ensaios clínicos robustos de fase 3 e estudos de segurança de longo prazo. As terapias hormonais representam, portanto, uma abordagem adjuvante promissora que merece uma investigação aprofundada.

REFERÊNCIAS

- ASCHERIO, A.; MUNGER, K. L. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention—An Update. **Seminars in Neurology**, v. 36, n. 2, p. 103–114, 2016.
- BJORNEVIK, K. et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. **Science**, v. 375, n. 6578, p. 296–301, 2022.
- BORNSTEIN, N. M.; YSRRAELIT, M. C.; CORREALE, J. The role of sex hormones in women with multiple sclerosis: From puberty to assisted reproductive techniques. **Multiple Sclerosis**, v. 26, n. 12, p. 1641–1653, 2020.
- HARBO, H. F.; GOLD, R.; VUKUSIC, S. Sex and gender issues in multiple sclerosis. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, London, v. 6, n. 4, p. 237–248, 2013.
- HSU, S.; BOVE, R. Hormonal Therapies in Multiple Sclerosis: a Review of Clinical Data. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 24, n. 1, p. 1-15, 2024.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Demográfico 2022**: número de pessoas com 65 anos ou mais cresceu 57,4% em 12 anos. Rio de Janeiro: IBGE, 2023. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br>. Acesso em: 20 maio 2026.
- MONTALBAN, X. et al. Multiple sclerosis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, p. 43, 2018.
- MOURA, J. A. et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: An updated systematic review with meta-analysis. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 249, p. 108741, 2025.
- RIBBONS, K. A. et al. Ongoing disease activity and progression in primary progressive multiple sclerosis: insights from real-world data. **Multiple Sclerosis Journal**, London, v. 21, n. 6, p. 735–744, 2015.
- ROCCA, M. A.; COLLORONE, S.; PAGANI, E. Menopause in women with multiple sclerosis: a systematic review. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 43, p. 102158, 2020.

SHAYESTEHFAR, M. et al. Sex hormone therapy in Multiple Sclerosis: A systematic review of randomized clinical trials. ***Journal of Rehabilitation and Clinical Practice***, v. 12, n. 3, p. 45-58, 2024.

SICOTTE, N. L. et al. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. ***Annals of Neurology***, v. 52, n. 4, p. 421-428, 2002.

SILVA, N. L. et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. ***BMC Health Services Research***, v. 16, p. 102, 2016.

SILVERMAN, E. et al. Menopause as a functional inflection point in multiple sclerosis progression: a multicenter cohort study. ***Neurology***, 2025 [No prelo].

VOSKUHL, R. R. Sex differences in autoimmune diseases. ***Biology of Sex Differences***, London, v. 2, n. 1, p. 1–21, 2011.

VOSKUHL, R. R.; GOLD, R. ***Sex hormones and multiple sclerosis***: basic and clinical aspects. London: Psychology Press / Taylor & Francis, 2009.

YSRRAELIT, M. C.; CORREALE, J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. ***Immunology***, v. 156, n. 1, p. 9–22, 2018.