

Opções terapêuticas para o tratamento da esclerose múltipla

Therapeutic options for the treatment of multiple sclerosis

Opciones terapéuticas para el tratamiento de la esclerosis múltiple

Recebido: 30/01/2022 | Revisado: 04/02/2022 | Aceito: 01/03/2022 | Publicado: 11/03/2022

Lara Gomes Nery

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7568-8987>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: laragnery@gmail.com

Ana Cláudia Maia Mendonça da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2719-9446>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: anacmmendonca@gmail.com

Gabriela Ramos Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7036-6743>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: gabi28rr@hotmail.com

Gustavo Silva Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6486-2759>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: gustavosilvaoliveiram@gmail.com

Rodolfo Lopes Vaz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1453-8835>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: rodolfo236vaz@gmail.com

Jalsi Tacon Arruda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-4850>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: jalsitacon@gmail.com

Resumo

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica degenerativa que atinge o sistema nervoso central. O tratamento visa a diminuição do processo inflamatório e retardar o avanço da doença. Este trabalho analisa as opções terapêuticas existentes e atualmente disponíveis para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla. Foi realizado um estudo epidemiológico, a partir de uma revisão integrativa dos dados disponíveis no PubMed, SciELO e Google Acadêmico, utilizando os descritores “esclerose múltipla” e “tratamento”. A terapia farmacológica para EM pode ser empregada para tratamento sintomático, de episódios agudos/surtos, ou pela utilização de medicamentos modificadores da doença. A variedade existente de medicamentos modificadores da doença permite flexibilidade na escolha da melhor opção de acordo com o perfil de cada paciente. Aliando-se aos tratamentos medicamentosos, terapias complementares são importantes para a neuroreabilitação e controle de sintomas, como a psicologia, fonoaudiologia, neuropsicologia, fisioterapia e terapia ocupacional. Outros pontos recentemente discutidos no tratamento da EM são a utilização complementar de vitamina D, o uso de compostos canabinoides, e uma perspectiva futura do transplante autólogo de células tronco. Considerando a prevalência e impacto da EM sobre a qualidade de vida dos pacientes a longo prazo, a importância do diagnóstico e início do tratamento precoce, bem como a busca por novas evidências para o melhor manejo terapêutico possível da EM são fundamentais para a qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Esclerose disseminada; Terapêutica; Terapias complementares.

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic degenerative disease that affects the central nervous system. Treatment is aimed at reducing the inflammatory process and delaying the progression of the disease. This work analyzes the existing and currently available therapeutic options for the treatment of patients with multiple sclerosis. An epidemiological study was carried out, based on an integrative review of data available in PubMed, SciELO and Google Scholar, using the descriptors “multiple sclerosis” and “treatment”. Pharmacological therapy for MS can be used for symptomatic treatment, for acute episodes/outbreaks, or for the use of disease-modifying drugs. The existing variety of disease-modifying drugs allows flexibility in choosing the best option according to each patient's profile. In addition to drug treatments, complementary therapies are important for neurorehabilitation and symptom control, such as psychology, speech therapy, neuropsychology, physical therapy and occupational therapy. Other points recently discussed in the treatment of MS are the supplementary use of vitamin D, the use of cannabinoid compounds, and a future perspective of autologous stem cell transplantation. Considering the prevalence and impact of MS on the long-term quality of life

of patients, the importance of early diagnosis and initiation of treatment, as well as the search for new evidence for the best possible therapeutic management of MS are fundamental for quality of life. of the patient.

Keywords: Disseminated sclerosis; Therapy; Complementary therapies.

Resumen

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónico-degenerativa que afecta al sistema nervioso central. El tratamiento está dirigido a reducir el proceso inflamatorio y retrasar la progresión de la enfermedad. Este trabajo analiza las opciones terapéuticas existentes y actualmente disponibles para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple. Se realizó un estudio epidemiológico, basado en una revisión integradora de datos disponibles en PubMed, SciELO y Google Scholar, utilizando los descriptores “esclerosis múltiple” y “tratamiento”. La terapia farmacológica para la EM se puede utilizar para el tratamiento sintomático, para episodios/brotos agudos o para el uso de fármacos modificadores de la enfermedad. La variedad existente de fármacos modificadores de la enfermedad permite flexibilidad en la elección de la mejor opción según el perfil de cada paciente. Además de los tratamientos farmacológicos, son importantes las terapias complementarias para la neurorrehabilitación y el control de los síntomas, como la psicología, la logopedia, la neuropsicología, la fisioterapia y la terapia ocupacional. Otros puntos discutidos recientemente en el tratamiento de la EM son el uso complementario de vitamina D, el uso de compuestos cannabinoides y una perspectiva futura del trasplante autólogo de células madre. Considerando la prevalencia y el impacto de la EM en la calidad de vida a largo plazo de los pacientes, la importancia del diagnóstico temprano y el inicio del tratamiento, así como la búsqueda de nueva evidencia para el mejor manejo terapéutico posible de la EM son fundamentales para la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: Esclerosis diseminada; Terapia; Terapias complementarias.

1. Introdução

A Esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante crônica degenerativa, autoimune e de caráter inflamatório que atinge o sistema nervoso central. Apresenta maior incidência em países da Europa e América do Norte (Dobson & Giovannoni, 2019). No Brasil, estudos mostram diferentes padrões de prevalência entre as regiões do país, sendo que a doença no estado de Goiás apresentou significativo aumento no número de diagnósticos nos últimos anos, o que pode estar relacionado ao maior conhecimento e treinamento dos profissionais para a detecção (Ribeiro et al., 2019; Araújo et al., 2020; Gabardo et al., 2020; Ribeiro et al., 2021; Ribeiro et al., 2022).

Esta doença acomete cerca de 2,5 milhões de pessoas no mundo, afetando principalmente adultos jovens, com idade entre 20 e 45 anos, e mulheres de forma mais prevalente, impactando de forma significativa a qualidade de vida (Oliveira-Kumakura, 2019; Silva et al., 2019). A diminuição na qualidade de vida é mais percebida com a progressão da doença, podendo estar relacionada a outras condições como ansiedade e depressão (Silva & Cavalcanti, 2019).

A EM ainda não possui etiologia totalmente esclarecida, sendo ocasionada por causas multifatoriais. Acredita-se que ocorra devido uma interação de fatores genéticos, ambientais, doença autoimune, estresse psicológico (Oliveira et al., 2019; Oliveira-Kumakura, 2019). Ainda não foi identificado nenhum gatilho diretamente associado ao desenvolvimento da EM, porém, alguns fatores de risco epidemiológico podem estar relacionados como os níveis de vitamina D, latitude, infecção pelo vírus Epstein Barr e reativação de retrovírus endógeno (Tarlinton et al., 2019; Houen et al., 2020; Nogueira et al., 2021).

A fisiopatologia da EM está baseada em sua característica inflamatória e autoimune, havendo destruição de lipídeos e proteína da bainha de mielina por células do sistema imune, causando degeneração de axônios e prejudicando a passagem de impulso elétrico, principalmente em áreas de substância branca, havendo também certo acometimento de substância cinzenta (Ribeiro et al., 2019; Santos, 2019). Estas alterações levam a algumas das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes, que podem variar desde um estado mais benigno até um mais incapacitante, muitas vezes se manifestando em forma de ataques agudos e surtos. Dentre as principais manifestações clínicas está a fadiga, um sintoma inespecífico entre os mais incapacitantes e associado ao prejuízo funcional (Martins Ribeiro & de Souza, 2019; Ribeiro et al., 2022). Outros sintomas frequentes são fraqueza motora, parestesia, marcha instável, visão dupla, vertigem, neurite retrobulbar, distúrbios de micção, e ainda possíveis dificuldades de deglutição, articulação da fala e de funções sensoriais (Santos, 2019).

Com relação ao diagnóstico este é predominantemente clínico, sendo usado os critérios de McDonald, que incluem uma avaliação clínica, e por exames laboratoriais e de imagem, em especial a ressonância magnética (Oliveira et al., 2019; Ribeiro et al., 2019). Os exames laboratoriais devem investigar condições incluídas como diagnósticos diferenciais da EM, como exames de anti-HIV e VDRL, e dosagem sérica de vitamina B12 (Brasil, 2018; Nogueira et al., 2021).

Já o tratamento da EM visa a diminuição do processo inflamatório e o retardo do avanço da doença, a fim de reduzir surtos e incapacidades geradas a longo prazo. Para tanto, a terapia farmacológica hoje disponível engloba fármacos que atuam no manejo de surtos e na modificação do curso da doença propriamente dita. Além disto, medidas alternativas e complementares vem se mostrando efetivas e promissoras nos quadros de EM (Farias, 2020; Ghaderi et al., 2021). Assim, este trabalho analisa as opções terapêuticas existentes e disponíveis para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo epidemiológico, realizado a partir de uma revisão integrativa de dados disponíveis na literatura, reunindo informações relevantes sobre uma temática definida e discutindo os resultados observados com fundamento científico. Uma revisão integrativa sintetiza resultados obtidos em pesquisas, de maneira ordenada e abrangente, integrando o conhecimento sobre um determinado tema. Os estudos incluídos na presente revisão permitiram uma avaliação crítica do tema discutido, sendo possível identificar lacunas do conhecimento que poderão direcionar futuras pesquisas.

As buscas pelos estudos foram realizadas nos bancos de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), e Google Acadêmico. Foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde, que constam na plataforma DeCS da Biblioteca Virtual de Saúde: “Esclerose Múltipla” e “tratamento”, e foram utilizados em combinação, com auxílio de operadores Booleanos (AND/OR), em português, inglês e espanhol. A coleta de dados foi realizada entre agosto de 2020 a dezembro de 2021.

Os critérios de inclusão foram: artigos originais ou de revisão, completos que investigaram o tema, publicados no período de 2018 a 2021; sem restrição de idioma de publicação. Foram excluídos os artigos de opinião, carta ao editor, e que não atendessem aos critérios de inclusão descritos. A primeira etapa foi identificar os estudos e se preenchiam os critérios estabelecidos, passando por uma seleção inicial das publicações realizada com leitura do título e resumo disponível. Após essa etapa, os estudos previamente selecionados foram lidos na íntegra, empregando os critérios de inclusão e exclusão, para análise e obtenção das informações necessárias para a construção do presente estudo. Caso houvesse discordância entre os avaliadores sobre os critérios analisados, foi realizada discussão específica sobre o artigo em questão, confrontando ideias com base nos critérios adotados para a revisão.

3. Resultados e Discussão

A Esclerose Múltipla é uma patologia para a qual ainda não há cura (Dobson & Giovannoni, 2019). Porém, o tratamento visa reduzir o avanço da doença e a atividade inflamatória, impactando na ocorrência de surtos e geração de incapacidades (Goulart et al., 2021). Pode ser classificada em 4 formas de acordo com a evolução clínica: remitente-recorrente (EM-RR) que é a forma mais comum; primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP) (Brasil, 2018).

A terapia farmacológica pode ser empregada nas formas de EM para tratamento sintomático, de episódios agudos/surtos, ou através da utilização de medicamentos modificadores da doença, com objetivo da redução dos surtos (Farias, 2020). Em casos de sintomas agudos e surtos pode haver remissão espontânea do quadro, ou podem ser utilizados por curto período, corticosteroides em pulsoterapia para o tratamento. Nestas situações de surto, a metilprednisolona é indicada por 3 a 5 dias,

devendo haver suspensão neste período, do uso de outros medicamentos. Atualmente, é preconizado tratamento apenas para as formas de EM-RR e EM-SP (Brasil, 2018).

A variedade existente de drogas modificadoras do curso da doença permite maior flexibilidade na escolha da melhor opção de acordo com o perfil de cada paciente, devendo-se balancear riscos e benefícios em cada caso (Brito et al., 2018). Segundo o Consenso Brasileiro para o tratamento de Esclerose Múltipla a escolha de um medicamento modificador da doença pode depender de fatores diversos, como prognóstico, fenótipo, progressão e gravidade, comorbidades, segurança e tolerabilidade, preferência, custo e disponibilidade (Brasil, 2018; Marques et al., 2018). Ainda segundo o Consenso, para a definição de algoritmos de tratamento, diferentes países levam em consideração conceitos variados, como por exemplo um tratamento de início precoce e eficaz, a janela terapêutica e otimização do tratamento durante doença, a existência de diferentes fenótipos clínicos e radiológicos, e a tomada de decisões para a terapêutica baseadas em variados níveis de atividade inflamatória e fenótipos (Brasil, 2018).

No Brasil, os protocolos indicam como tratamento de primeira linha da EM o uso de betainterferonas (IFN), glatirâmer ou teriflunomida. As betainterferonas atuam na diminuição da inflamação do sistema nervoso central, através do aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias e redução de citocinas pró-inflamatórias. O acetato de glatirâmer age no bloqueio dos danos causados pelas células T à bainha de mielina, tendo papel neuroproteção e imunomodulação periférica e central. Já a teriflunomida tem função imunossupressora, inibindo proliferação de linfócitos B e T ativos, através da inibição da enzima diidroorotato desidrogenase (DHODH), que atua na síntese de pirimidina. Outro fármaco a ser considerado é a azatioprina, porém, apenas deve ser utilizada quando há pouca adesão a formas parenterais, sendo menos eficaz (Brasil, 2018; Brito et al., 2018).

A segunda linha de tratamento engloba além dos medicamentos de primeira linha, o fumarato de dimetila ou fingolimode. Quando não há resposta adequada ou falha terapêutica após uso de um dos fármacos da primeira linha de tratamento pode-se fazer substituição por qualquer outro medicamento entre os de primeira linha ou por fumarato de dimetila (que possui atividade imunomoduladora e anti-inflamatória) ou fingolimode (que atua sobre linfócitos T naïve ou ativados) (Brasil, 2018; Brito et al., 2018).

A terceira linha de tratamento envolve o uso de fingolimode, se este já não tiver sido utilizado na segunda linha de tratamento. E, na quarta linha de tratamento, se não houve resposta adequada, é recomendado o uso de natalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado, que possui efeito anti-inflamatório, e é o único dos fármacos que no sistema de saúde suplementar, tem reembolso obrigatório após falha terapêutica com outros medicamentos modificadores da doença (Brasil, 2018; Brito et al., 2018; Rigolon et al., 2019).

Aliando-se aos tratamentos medicamentosos, terapias complementares são de extrema importância na neuroreabilitação e controle de sintomas, como fadiga e espasticidade (Martins Ribeiro & de Souza, 2019). Dentre as áreas complementares no tratamento da EM pode-se citar a psicologia, fonoaudiologia, neuropsicologia, fisioterapia e terapia ocupacional (Lima et al., 2021).

No tocante à avaliação da qualidade de vida (QV) desses pacientes com EM a Organização Mundial de Saúde a define como a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto cultural, no sistema de valores em que vive e em relação a seus objetivos, expectativas, preocupações e desejos. A EM, por possuir caráter crônico, em geral afeta a QV dos portadores, relacionando-se ainda a possíveis complicações psicológicas, de forma mais prevalente a depressão e ansiedade (Silva & Cavalcanti, 2019; Pereira et al., 2021).

No estudo de Silva e Cavalcanti (2019) dentre a amostra de pacientes portadores de EM estudada, 43% apresentavam ansiedade, o que pode ter explicação na teoria da etiologia natural ou pelo fator biocomportamental no qual a ansiedade está relacionada a situações em que o indivíduo se considera em perigo. Ainda neste estudo, a depressão foi encontrada em 48% dos

pacientes, sendo que os sintomas depressivos podem ser desencadeados pela sensação de incapacidade relacionada com a progressão da doença, ou mesmo com o uso de determinados medicamentos. Corroborando com este dado, a pesquisa de Pereira et al. (2021) realizada em Juiz de Fora-MG também encontrou que 58,4% da amostra de pacientes com EM apresentavam algum grau de depressão, de leve a grave.

Nota-se ainda que com a progressão da doença, a queda da percepção da QV, associada a sintomas de depressão e ansiedade se torna mais pronunciada (Silva & Cavalcanti, 2019). Assim, a identificação e intervenção precoce em quadros de depressão e ansiedade associados a EM é necessária visando uma intervenção positiva na saúde psíquica e física destes pacientes, bem como na QV.

Com relação à fisioterapia e a terapia ocupacional, estas são áreas que associadas a terapia medicamentosa atuam de forma individualizada visando reduzir as limitações existentes, melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida dos pacientes (Campos & Toldrá, 2019; Gomes, et al., 2020). De forma geral, a fisioterapia em casos de EM tem como alguns de seus objetivos a melhora da força muscular, coordenação motora, estabilidade postural e da qualidade dos padrões de movimento, incentivo no desenvolvimento de estratégias de movimento e redução das anormalidades de tônus muscular (Gomes et al., 2020; Pereira et al., 2021).

De acordo com a necessidade, a fisioterapia pode ser associada a outras técnicas que beneficiem o paciente. A Acupuntura, técnica da medicina chinesa, como uma boa alternativa complementar para tratamento de quadros de fadiga, sintoma predominante em muitos pacientes com EM. A técnica terapêutica corporal do Shiatsu, que consiste em massagear e pressionar os pontos de acupuntura, a melhora significativa de quadros de dor, uma queixa recorrente de portadores de EM (Ghaderi et al., 2021). Além destas, a prática de Pilates, já considerada ferramenta eficaz para a fisioterapia na reabilitação, apresentou no estudo de Cordeiro et al. (2020) resultados positivos, com melhoria de parâmetros como força muscular, fadiga e equilíbrio em pacientes com EM.

Já a Terapia Ocupacional nestes pacientes, se ocupa do desenvolvimento do autocuidado e melhora da apropriação corporal e autopercepção do indivíduo (Gomes et al., 2020). As contribuições terapêuticas da terapia ocupacional em pacientes com EM são diversas, podendo englobar, por exemplo, intervenções individualizadas, domiciliares ou reabilitação vocacional, sendo papéis importantes do terapeuta ocupacional a promoção de independência, controle de sintomas e melhora da realização das atividades da vida cotidiana (Campos & Toldrá, 2019).

Pesquisas apontam também que a adoção de um estilo de vida mais saudável pode contribuir para o tratamento destes pacientes, reduzindo o padrão inflamatório seja, por exemplo, através da prática de exercícios ou pela melhora da dieta, evitando componentes relacionados com um perfil mais inflamatório (Cordeiro et al., 2020; Machado et al., 2020). Outro ponto discutido no tratamento da EM, é a utilização complementar de vitamina D, produzida nos tecidos cutâneos através da exposição à radiação UVB, e da alimentação, passando por processos metabólicos até ser transformada em última etapa no hormônio calcitriol (Takahashi et al., 2021). Além da ação óssea, relacionada ao cálcio, a vitamina D vem sendo relacionada a funções imunológicas, de maneira geral aumentando a imunidade inata e regulando de formas diversas a imunidade adquirida, o que parece criar uma relação entre a deficiência desta vitamina e o aumento de risco de desenvolver doenças imunomediadas, como a EM (Nogueira et al., 2021; Takahashi et al., 2021).

Assim, na utilização da vitamina D na EM, deve-se atentar a realização de dosagem de seus valores séricos, para acompanhamento da suplementação antes e após o uso (Gomes et al., 2020). Porém, segundo Takahashi et al. (2021), por mais que adequados níveis de vitamina D possam desempenhar função muito importante para o desenvolvimento e funcionamento imunológico e neurológico, com estudos demonstrando uma notável relação entre a hipovitaminose D e a fisiopatologia da EM, ainda não há um consenso para a utilização desta vitamina no tratamento complementar da esclerose (Nogueira et al., 2021).

Estudos mais recentes abordam o uso de canabinoides especialmente em casos de pacientes com EM que não respondem de forma satisfatória ao tratamento convencional (Quirino Rabelo, 2019). Algumas pesquisas realizadas com derivados da *Cannabis sativa*, como o Canabidiol (CBD) e o $\Delta 9$ tetrahidrocanabinol ($\Delta 9$ -THC) demonstram o potencial destas como alternativas de tratamento (Ribeiro et al., 2021). Porém, assume-se que mais estudos são necessários para que se comprove a segurança e eficácia dos canabinoides, especialmente o uso a longo prazo (Quirino Rabelo, 2019; Mollinar et al., 2020; Lima et al., 2021).

Outra perspectiva futura para o tratamento da EM é o transplante autólogo de células tronco (TACT). Neste, o processo inflamatório vai ser reduzido por um imunossupressor de alta dose, e então haverá a infusão autóloga de células tronco. Com o TACT pode-se notar alterações no sistema imune e estabilização da doença por cerca de 5 anos. Mas, este tratamento também se restringe atualmente a casos não responsivos ao tratamento convencional, ainda sendo também necessários mais estudos relacionados a sua realização e eficácia (Costa, 2018).

Vem sendo também cada vez mais estudados outros aspectos que podem ter influência sobre o processo saúde-doença, como a religiosidade e práticas religiosas, especialmente em patologias crônicas e incapacitantes como a EM. Estas se apresentam como estratégias para lidar ou conviver com a dor, havendo evidências de que práticas religiosas podem atuar na redução dos níveis de cortisol e aumentar a quantidade de neurotransmissores envolvidos na habilidade de controle da dor (Lemos, 2019).

4. Conclusão

Considerando a prevalência e o impacto da EM sobre a qualidade de vida dos pacientes a longo prazo, mostra-se de extrema importância o estabelecimento de um diagnóstico e início de tratamento precoce. Faz-se relevante a identificação mais rápida possível uma vez que o diagnóstico da doença em estágio inicial e começo do tratamento podem auxiliar no melhor prognóstico e redução de limitações. A disseminação de informações e orientações, bem como o papel de serviços como a Atenção Básica, por seu papel de porta de entrada no serviço de saúde, podem contribuir para uma possível identificação precoce de casos suspeitos de EM.

Além disso, é necessário incentivar a realização de futuros estudos relacionados a opções de tratamento já utilizados e alternativas promissoras. Pesquisas que invistam na avaliação do impacto da associação das diversas opções terapêuticas complementares disponíveis, são também de grande relevância para que se obtenha novas evidências e comprovações que auxiliem no melhor manejo terapêutico possível para a EM.

Referências

- Araújo, D. L., Machado, B. A. S., Falcão, C. P. M., Marques, L. L. B. L., Nascimento, M. P., Silva, M. D. S., Silva, A. C. F., Barbosa, M. G. A., Souza, M. C. T., Fernandes, A. S. C., Diniz, M. G. A., Silva, G. V., & Souza, J. S. (2020). Utilização da ressonância magnética para diagnóstico da esclerose múltipla. *Research, Society and Development*, 9(8), e546985936. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i8.5936>.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2018). Secretaria de atenção à saúde. Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. *Portaria Conjunta nº 10*, de 02 de abril de 2018. Brasília: Ministério da Saúde.
- Brito, G. C., Oliveira, L. J., Ferreira, L. B., Gonçalves, L. I., Bianchini, T., Gripa, M. E. C., Sommer, R., Bortolosso, P. B., Moraes, M. F. L., & Becker, J. (2018). Tratamento farmacológico da esclerose múltipla: uma revisão atualizada. *Acta méd.* (Porto Alegre); 39(1): 409-418.
- Campos, L. A. B., & Toldrá, R. C. (2019). Intervenções de Terapia Ocupacional com pessoas com esclerose múltipla: revisão integrativa da literatura. *Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional [online]*. 27(4): 885-897. <https://doi.org/10.4322/2526-8910.ctoAR1840>.
- Cordeiro, A. L., Lima, E. S., Mota, L. F. A., & Barros, R. M. (2020). Efeito do método de Pilates em pacientes com esclerose múltipla: uma revisão sistemática. *Revista Pesquisa Em Fisioterapia*, 10(1), 111–117. <https://doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v10i1.2574>.
- Costa, N. A. M. S. (2018). Transplante autólogo de células tronco para a esclerose múltipla. Trabalho de conclusão de curso, *Faculdade de Biomedicina, Centro Universitário de Brasília UniCEUB*, Brasília, 23f. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/11713/1/21482619.pdf>.
- Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis - a review. *European journal of neurology*, 26(1), 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>.

- Farias, M. B. (2020). Ocrelizumabe para o tratamento de Esclerose Múltipla. Dissertação Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde, *Instituto Nacional de Cardiologia (INCA)*, 24f. Disponível em: <https://www.mestradoinc.com.br/wp-content/uploads/2020/06/PTC-Ocrelizumabe-Melissa-Borges-de-Farias.pdf>.
- Gabardo, B. B., Roman, E. P., Iachinski, R. E., Sabadin, H., Grassi, L. S., Zanatta, J. P., & Fernandes, L. S. (2020). Perfil dos pacientes diagnosticados com esclerose múltipla em uma cidade da região Sul do Brasil. *Research, Society and Development*, 9(11), e1169119533. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9533>.
- Ghaderi, Z., Nazari, F., & Shaygannejad, V. (2021). The Effect of Emotional Freedom Technique on Fatigue among Women with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Iranian journal of nursing and midwifery research*, 26(6), 531–536. https://doi.org/10.4103/ijnmr.IJNMR_188_19.
- Gomes, T. V., Santos, S. C., Rodrigues, C. K. P., Rossinol, V. L., Vieira, B. G., Santos, G. B., Ribeiro, S. C. B., & Silva, T. V. (2020). Como os tratamentos alternativos e complementares para a esclerose múltipla contribuem para a qualidade de vida dos pacientes portadores da doença. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 14, e5240. <https://doi.org/10.25248/react.e5240.2020>.
- Goulart, J. S., Cunha, A., Dias, T. O., Alegransi, C., Ribeiro, G. M., Rodrigues, Érika E. C., Parisi, M. M., Peranzoni, V. C., & Cattaneo, R. (2021). Alterações no perfil redox de portadores de esclerose múltipla. *Research, Society and Development*, 10(5), e17710514395. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i5.14395>.
- Houen, G., Trier, N. H., & Frederiksen, J. L. (2020). Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. *Frontiers in immunology*, 11, 587078. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.587078>.
- Lemos, C. (2019). Espiritualidade, Religiosidade e Saúde: uma Análise Literária. *Revista Caminhos - Revista de Ciências da Religião*, 17(2), 688-708. <http://dx.doi.org/10.18224/cam.v17i2.6939>.
- Lima, H. L. V., Santos, J. S., & Silva, J. E. S. (2021). Uso da Cannabis sativa do tratamento da epilepsia – uma revisão da literatura. *Research, Society and Development*, 10(15), e170101522553. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22553>.
- Machado, S. B., Cabral, R., Murade, N., Ares, N. C., Scorcine, C., Fragoso, Y. D. (2020). Dietary habits in a group of patients with multiple sclerosis are similar to those of healthy control subjects. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria [online]*, 78 (10): 638-641. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20200065>.
- Marques, V. D., et al. (2018). Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria [online]*, 76(8): 539-554. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180078>.
- Martins Ribeiro, M. F., & de Souza e Silva, G. B. (2019). Avaliação de fadiga em adultos com esclerose múltipla. *Revista Brasileira De Pesquisa Em Saúde/Brazilian Journal of Health Research*, 21(4), 118–126. <https://periodicos.ufes.br/rbpps/article/view/31022>.
- Mollinar, A. B. P., Leal, A. L., Barleta, C. P., Pereira, I. P. C., Salvador, J. M., Araújo, J. S. F., Guimarães, M. C. M., & Real Junior, M. M. F. (2020). O uso da maconha para o tratamento da esclerose múltipla. *Brazilian Journal of Development*, 6(10): 77565-77575. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n10-256>.
- Nogueira, R. A., Marques, C. B. S., Gomes, A. C. C., Vêras, L. M. C., Guerra, A. M., Silva, G. A., Machado, A. V. O., Barbosa, M. C. N. A., Oliveira Filho, F. H. M., Silva Neta, M. G. R., Farias, L. B. P., Costa Neto, F. N., Freitas, D. D. S., Paiva, A. A., & Lima, D. B. (2021). A vitamina D e desempenho imunológico: uma perspectiva dentro da esclerose múltipla. *Research, Society and Development*, 10(15), e246101522575. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22575>.
- Oliveira, E. M. L., et al. (2019). Multiple sclerosis has a distinct lipid signature in plasma and cerebrospinal fluid. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 77(10): 696-704. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190122>.
- Oliveira-Kumakura, A. R. S., Bezutti, L. M., Silva, J. L. G., & Gasparino, R. C. (2019). Capacidade funcional e de autocuidado de pessoas com esclerose múltipla. *Revista Latino-Americana De Enfermagem*, 27(e3181), e3183. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.3068.3183>.
- Pereira, A. C. O. C., et al. (2021). Avaliação da qualidade de vida e depressão em pacientes com esclerose múltipla em Juiz de Fora. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(2): 7830-7840. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n2-317>.
- Quirino Rabelo, A. (2019). Uso terapêutico de canabinóides na Esclerose Múltipla. *Ensaio USF*, 3(1), 12–26. <https://doi.org/10.24933/eusf.v3i1.134>.
- Ribeiro, G. R., Nery, L. G., Costa, A. C. M. M., Oliveira, G. S., Vaz, R. L., Fontoura, H. de S., & Arruda, J. T. (2021). Potencial uso terapêutico dos compostos canabinóides – canabidiol e delta-9-tetrahydrocannabinol. *Research, Society and Development*, 10(4), e25310413844. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i4.13844>.
- Ribeiro, H. G. G., Costa, V. S. P., Fillis, M. M. A., Alves, T. B., Puzzi, V. C., Santos, G. A., Porto, K. P., Trevisan, B. M., Oliveira, J. M., & Furlanetto, K. C. (2022). Reprodutibilidade e validade do Londrina ADL Protocol em pessoas com esclerose múltipla com incapacidade leve e moderada. *Research, Society and Development*, 11(2), e19611225494. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i2.25494>.
- Ribeiro, T. A. G. J., Duarte, A. L., Silva, D. J., Borges, F. E., Costa, V. M., Papais-Alvarenga, R. M., & Diniz, D. S. (2019). Prevalence of multiple sclerosis in Goiânia, Goiás, Brazil. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, 77(5), 352-356. [10.1590/0004-282x20190032](https://doi.org/10.1590/0004-282x20190032)
- Rigolon, J., Silva, A. A. A., & Rosim, R. P. (2019). Impacto orçamentário de natalizumabe para o tratamento em primeira linha da esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, 11(2), 128-134.
- Santos, V. M. (2019). Diagnóstico de esclerose múltipla por ressonância magnética. *Revista Remecs-Revista Multidisciplinar de Estudos Científicos em Saúde*, 3(5), 3-13. <https://doi.org/10.24281/rremecs2526-2874.2018.3.5.3-13>.
- Silva, C. B., Gonçalves, L. E. C., Sousa, T. P., Aoyama, E. A., Souto, G. R. (2019). Qualidade de Vida dos Portadores de Esclerose Múltipla. *Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde*, 1(3), 54-59.
- Silva, M. C. N.; & Cavalcanti, D. B. A. (2019). Avaliação da qualidade de vida em portadores de esclerose múltipla: impacto da fadiga, ansiedade e depressão. *Fisioterapia e Pesquisa*, 26(4), 339-345.
- Takahashi, V. T., Rocha, S. H. D. N., Taveira, J. V. R. B., & Pena, H. C. (2021). Tratamento complementar da esclerose múltipla com vitamina D. *Brazilian Journal of Development*, 7(4), 41066-41086. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n4-527>.
- Tarlinton, R. E., Khaibullin, T., Granatov, E., Martynova, E., Rizvanov, A., & Khaiboullina, S. (2019). The Interaction between Viral and Environmental Risk Factors in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *International journal of molecular sciences*, 20(2), 303. <https://doi.org/10.3390/ijms20020303>.