

Perfil dos pacientes diagnosticados com esclerose múltipla em uma cidade da região Sul do Brasil

Profile of patients diagnosed with multiple sclerosis in a city in southern Brazil

Perfil de pacientes diagnosticados de esclerose múltipla en una ciudad del sur de Brasil

Recebido: 22/10/2020 | Revisado: 30/10/2020 | Aceito: 03/11/2020 | Publicado: 06/11/2020

Bárbara Biffi Gabardo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7086-4785>

Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Brasil

E-mail: barbara.b.gabardo@gmail.com

Everton Paulo Roman

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6884-8652>

Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Brasil

E-mail: evertonroman75@gmail.com

Renatto Endler Iachinski

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6103-4568>

Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Brasil

E-mail: renattoendler@yahoo.com.br

Heboni Sabadin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6638-7234>

Universidade do Planalto Catarinense, Brasil

E-mail: heboni_sabadin@hotmail.com

Leonardo Silva Grassi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1629-9476>

Universidade do Planalto Catarinense, Brasil

E-mail: leonardograssi@outlook.com

João Pedro Zanatta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2786-7256>

Universidade de Passo Fundo, Brasil

E-mail: jp_zanatta@hotmail.com

Layane Sanches Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1342-2977>

Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Brasil

Resumo

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica caracterizada pela desmielinização de feixes de fibras nervosas do Sistema Nervoso Central. Dessa forma, a condução neuronal deixa de ser saltatória, o que acarreta diminuição da velocidade dos impulsos nervosos. O objetivo desta pesquisa foi analisar o perfil dos pacientes portadores de EM nos últimos 7 anos em 3 centros de atendimento localizados na cidade de Cascavel, oeste do Paraná, região Sul do Brasil. Trata-se de um estudo quantitativo descritivo de caráter transversal, com análise de prontuários médicos dos pacientes em 3 centros de atendimento no período de 2012 à 2018. Os dados foram coletados com um questionário (roteiro) elaborado pelos pesquisadores. As informações foram armazenadas no programa SPSS versão 20.0 obtendo valores de média, desvio padrão, mínimo, máximo, amplitude interquartil e valores de frequência absoluta e relativa. Foram estudados 24 pacientes do sexo feminino e 4 do sexo masculino. A amostra estava diagnosticada, em média, há 6,6 anos. Os primeiros sintomas relatados foram motores/sensitivos, visuais ou cefaleia e cerca de 50% foram diagnosticados em menos de 1 ano. A idade média de diagnóstico dos pacientes foi com 34,8 anos. Constatou-se que 67,9% faziam ou já fizeram tratamento psicológico. Quanto ao tratamento medicamentoso para a EM, predominou entre os pacientes o uso de acetato glatirâmer, β -interferona 1a e natalizumabe. Por meio deste estudo verificou-se que a maior parte dos portadores de EM eram mulheres, em idade produtiva e com ensino médio completo. Em relação ao tempo entre o primeiro sintoma e a realização do diagnóstico, variou entre alguns dias até 20 anos.

Palavras-chave: Esclerose múltipla; Diagnóstico; Manifestações neurológicas; Epidemiologia.

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic disease which leads to demyelination of bundles of central nervous system nerve fibers. Thus, neuronal conduction is no longer saltatory, which results in decreased speed of the nerve impulses. The objective of this research was analyze the profile of MS patients over the past 7 years from 3 care centers located in Cascavel, western Paraná, southern Brazil. This is a descriptive quantitative cross-sectional study with the analysis of medical records of patients in 3 care centers from 2012 to 2018. Data were collected with a questionnaire (script) prepared by the researchers. The information was

stored in the SPSS version 20.0 software, obtaining mean, standard deviation, minimum, maximum, interquartile range and absolute and relative frequency values. 24 female and 4 male patients were studied. The sample was diagnosed on average 6.6 years ago. The first reported symptoms were motor / sensory, visual or headache and about 50% were diagnosed within 1 year. The average age of diagnosis was 34.8 years. It was found that 67.9% had been or were under psychological treatment. Regarding the medical treatment for MS, the use of glatiramer acetate, β -interferone 1a and natalizumab has predominated among the patients. Through this study it was found that the majority of people with MS were women, of productive age and with high school education. Regarding the time between the first symptom and the diagnosis, it varied from a few days to 20 years.

Keywords: Multiple sclerosis; Diagnosis; Neurologic manifestations; Epidemiology.

Resumen

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica que se caracteriza por la desmielinización de haces de fibras nerviosas del Sistema Nervioso Central. Así, la conducción neuronal deja de estar saltando, lo que provoca una disminución de la velocidad de los impulsos nerviosos. El objetivo de esta investigación fue analizar el perfil de los pacientes con EM en los últimos 7 años en 3 centros de atención ubicados en la ciudad de Cascavel, al oeste de Paraná, región sur de Brasil. Este es un estudio descriptivo cuantitativo transversal con análisis de los registros médicos de los pacientes en 3 centros de atención de 2012 a 2018. Los datos se reunieron con un cuestionario (guión) preparado por los investigadores. La información fue almacenada en el programa SPSS versión 20.0, obteniendo valores de media, desviación estándar, mínimo, máximo, rango intercuartílico y frecuencia absoluta y relativa. Estudiamos 24 pacientes femeninos y 4 masculinos. La muestra fue diagnosticada, en promedio, hace 6,6 años. Los primeros síntomas reportados fueron motores/sensibles, visuales o dolor de cabeza y cerca del 50% fueron diagnosticados en menos de 1 año. La edad media de diagnóstico fue de 34,8 años. Se constató que el 67,9% estaba sometido o había sido sometido a un tratamiento psicológico. En cuanto al tratamiento farmacológico de la EM, el uso del acetato de glatiramero, β -interferona 1a y natalizumab predominó entre los pacientes. A través de este estudio se encontró que la mayoría de los pacientes con EM eran mujeres, en edad productiva y con educación secundaria completa. En cuanto al tiempo transcurrido entre el primer síntoma y el diagnóstico, osciló entre unos pocos días y 20 años.

Palabras clave: Esclerosis múltiple; Diagnóstico; Manifestaciones neurológicas; Epidemiología.

1. Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica desmielinizante que afeta o SNC e caracteriza-se por ser disseminada em tempo e espaço (Miller, Barkhof, Montalban, Thompson, & Filippi, 2005; Oliveira & Souza, 1998). Na maioria dos indivíduos acometidos, a doença se inicia como uma síndrome clinicamente isolada, podendo afetar medula espinhal, tronco cerebral ou nervos ópticos (Miller *et al.*, 2005). Entre os sinais e sintomas destacam-se fraqueza, espasticidade, alterações dos reflexos, parestesia, distúrbios visuais e disfunções esfinterianas (Oliveira & Souza, 1998). A incapacidade da doença está relacionada com seus sintomas, número de lesões na ressonância e período até a primeira recidiva (Oliveira & Souza, 1998).

Segundo Merrit e Rowland (2011) a etiologia da EM é desconhecida, envolvendo fatores genéticos e ambientais. O principal fator genético conhecido é o haplótipo HLA-DRB1*1501. Entre as influências ambientais destacam-se: escassez de vitamina D, tabagismo, infecção pelo vírus Epstein-Barr, microbiota comensal e dieta ocidental (Yadav, Mindur, Ito & Dhib-Jalbut, 2015).

O diagnóstico da EM baseia-se na associação das manifestações clínicas com achados em exames de imagem e laboratoriais (Thompson, Baranzini, Geurts, Hemmer & Ciccarelli, 2018). O exame de Ressonância Nuclear Magnética tem uma grande importância no diagnóstico da EM, uma vez que é sensível à desmielinização e à inflamação, revelando como um achado característico a hiperintensidade da substância branca. No entanto, há muitos diagnósticos diferenciais e a presença de bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano pode auxiliar quando os critérios espaciais ou temporais não forem preenchidos (Wallace, Seland & Fong 1992).

A doença ocasiona um grande prejuízo social por ser a principal causa (entre as não traumáticas) de incapacidade em adultos jovens, tendo impacto direto no rendimento individual. Ainda, os custos aumentam por necessitar de cuidados multidisciplinares e tratamento com imunomoduladores de alto valor (Pugliatti *et al.*, 2006).

Sabendo da relevância da realização de estudos nessa área tão importante, o objetivo da pesquisa foi analisar o perfil dos pacientes portadores de Esclerose Múltipla nos últimos 7

anos em 3 centros de atendimento localizados na cidade de Cascavel, oeste do Paraná, região Sul do Brasil.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo de natureza quantitativa descritiva de caráter transversal, que identificou as características dos pacientes com diagnóstico de EM, por meio da análise de prontuários médicos, em 3 centros de atendimento na cidade de Cascavel (PR), sendo eles Hospital São Lucas (HSL), Consórcio Intermunicipal de Saúde do Oeste do Paraná (CISOP) e clínica PRONEURO, no período de 2012 à 2018. Foram excluídos da análise os portadores cujos prontuários não foram encontrados e também prontuários anteriores à 2012.

Os dados coletados foram: sexo do portador (masculino/feminino); escolaridade (ensino fundamental, médio ou superior); participação ou não em plano de saúde privado; idade quando realizado o diagnóstico; idade atual; há quantos anos possui o diagnóstico; primeiro sintoma/manifestação da doença; tempo para o diagnóstico após os primeiros sintomas; características radiológicas (Ressonância Nuclear Magnética); acesso ao tratamento medicamentoso e se faz/fez tratamento para transtorno depressivo ou ansioso. Também foi realizada uma análise dos casos similares descritos na literatura, tendo como base científica artigos do banco de dados do PUBMED, BVC e SCIELO.

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Assis Gurgacz, de acordo com o Parecer 3.168.781 e CAAE 03869918.0.0000.5219.

Para analisar o perfil dos pacientes com EM, foi realizada estatística descritiva para obter valores de média, desvio padrão, mínimo, máximo, amplitude interquartil e valores de frequência absoluta e relativa. Os dados foram analisados no software estatístico SPSS IBM® versão 20.0.

3. Resultados

A amostra foi composta por 28 pacientes portadores de Esclerose Múltipla, sendo 24 do sexo feminino e 4 do sexo masculino. Dos participantes, 25 atendimentos foram realizados por convênio privado e 3 foram realizados pelo sistema público de saúde. A média de idade da amostra foi de 41,4 ($\pm 10,6$) anos, com um mínimo de 20 e máximo de 60 anos. A idade média de diagnóstico foi de 34,8 ($\pm 11,4$) anos, com mínimo de 16 e máximo de 57 anos. A

amostra estava diagnosticada, em média, há 6,6 (\pm 4,8) anos. Essas informações podem ser encontradas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características descritivas da amostra.

Variável	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Idade (anos)	41,4	10,6	20	41	60
Idade de diagnóstico (anos)	34,8	11,4	16	34	57
Tempo de diagnóstico (anos)	6,6	4,8	1	5,5	18

Fonte: Autores (2020).

Dos 28 pacientes, 15 (53,6%) haviam concluído o ensino médio, 10 (35,7%) possuíam ensino superior completo e 3 (10,7%) concluíram o ensino fundamental. 19 pacientes (67,9%) faziam ou já fizeram tratamento psicológico (terapia com psicólogo ou tratamento medicamentoso) enquanto que 9 (32,1%) não faziam ou não informaram se estavam em tratamento psicológico. Quanto aos exames radiológicos (ressonância magnética), 13 (46,4%) haviam lesões desmielinizantes em crânio e coluna, 13 (46,4%) apenas em crânio, 1 (3,6%) somente em coluna e 1 (3,6%) não apresentou exame radiológico em seu prontuário.

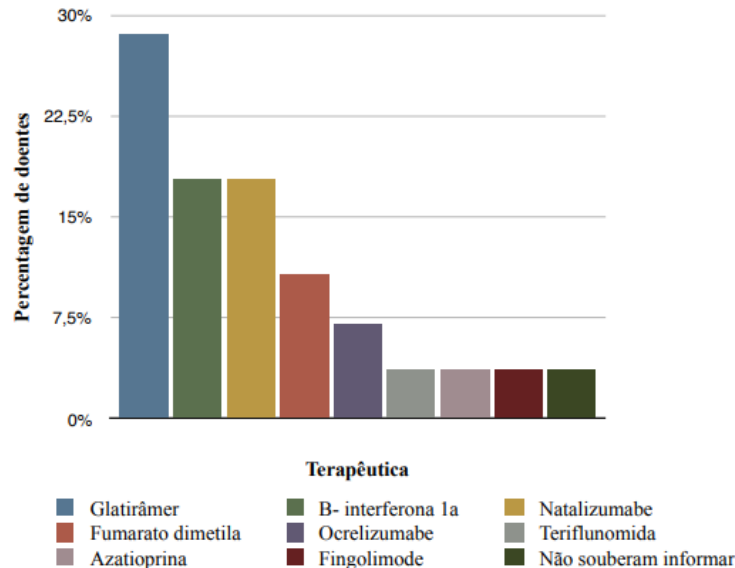
Os primeiros sintomas relatados foram sintomas motores/sensitivos, visuais ou cefaleia. 14 pacientes (50%) tiveram sintomas motores/sensitivos, 3 (10,7%) sintomas visuais e 1 (3,6%) apresentou cefaleia como primeiro sintoma. 10 pacientes (35,7%) apresentaram sintomas associados, sendo 3 (10,7%) motores/sensitivos e visuais, 3 (10,7%) motores/sensitivos e cefaleia, 1 (3,6%) motores/sensitivos e outros, 1 (3,6%) visuais e cefaleia, 1 (3,6%) cefaleia e outros e 1 (3,6%) motores/sensitivos, visuais e cefaleia.

O diagnóstico a partir do primeiro sintoma variou entre alguns dias até 20 anos, sendo que 50% da amostra foi diagnosticada em menos de 1 ano. 7 pacientes (25%) foram diagnosticados em menos de 1 mês, 7 (25%) em mais de 5 anos, 5 pacientes (17,9%) entre 1 e 5 anos, 4 (14,3%) entre 1 e 5 meses, 3 (10,7%) entre 6 e 11 meses a partir do primeiro sintoma e 2 pacientes (7,1%) não informaram o tempo de diagnóstico a partir do primeiro sintoma.

Com relação ao tratamento medicamentoso, 28,6% da amostra utilizavam acetato glatirâmer, 17,9% utilizava a β -interferona 1a, 17,9% natalizumabe, 10,7% fumarato dimetila, 7,1% ocrelizumabe, 3,6% utilizava a teriflunomida, 3,6% azatioprina, 3,6% fingolimode e

7,1% não informaram qual medicamento estavam utilizando. No Gráfico 1 podemos analisar a distribuição de doentes de acordo com a terapêutica instituída para cada paciente estudado.

Gráfico 1 – Distribuição de doentes de acordo com a realização da terapêutica.



Fonte: Autores (2020).

4. Discussão

De acordo com o Mapeamento Mundial feito pela "Multiple Sclerosis International Federation" em 2013, o número estimado de portadores de EM em 2013 foi de 2.3 milhões, com uma prevalência de 33 por 100.000 habitantes. Consta-se que ocorreu um aumento na prevalência da EM nas últimas décadas, principalmente devido o maior número de casos de mulheres portadoras da forma remitente (Carmona, Jover & Sempere, 2019). Observou-se a existência de uma discrepância, há duas vezes mais mulheres com EM do que homens (Mapping Multiple Sclerosis around the World, 2013). Este fato pode ser verificado em nossa pesquisa, pois tivemos um elevado percentual de mulheres acometidas pela EM quando comparamos com os homens, com valores absolutos e relativos de 24 (85,7%) e 4 (14,3%), respectivamente.

Em relação ao diagnóstico, a idade média em que os pacientes da pesquisa foram diagnosticados foi de 34,8 anos. Assemelhando-se aos dados da "Multiple Sclerosis International Federation", em que o diagnóstico geralmente acontece em adultos jovens, em torno dos 30 anos (MSIF,2013). Já no que se refere à escolaridade, dos 28 pacientes, mais da metade, 53,6%, concluíram o ensino médio, 35,7% possuíam ensino superior completo e

10,7% o ensino fundamental. Valores de média semelhante foram encontrados por Mendes, Balsimelli, Stangehaus e Tilbery (2004), no estudo “Validação de escala de determinação funcional da qualidade de vida na Esclerose Múltipla para a língua portuguesa” constatou que os pacientes possuíam uma escolaridade média de 10,8 anos.

Conforme a Portaria do Ministério da Saúde de 2018, na maioria das vezes o quadro se manifesta por surtos/ataques. Em 85% dos adultos jovens portadores da EM, a doença manifesta-se como uma síndrome clinicamente isolada subaguda do tronco cerebral, nervos ópticos ou medula espinhal (Miller *et al.*, 2005). Os primeiros sintomas relatados na nossa pesquisa foram em 50% dos pacientes apenas sintomas motores ou/e sensitivos, em 10,7% sintomas sensitivos/motores e visuais, 10,7% motores/sensitivos e cefaleia e 10,7% somente alterações visuais. Achados semelhantes em relação aos sintomas desencadeados pela doença foram encontrados no estudo de Cavenaghi, Dobrianskyj, Olival, Carneiro e Tilbery (2017) em que 50,83% tinham sintomas envolvendo alterações dos nervos cranianos, 32,10% sintomas sensitivos, 26,42% visuais, 13,38% disfunções relacionadas ao equilíbrio, 7,69% sintomas prodrômicos como cefaleia e 0,67% distúrbios urinários. Manifestações concomitantes e características da doença podem incluir dor paroxística, neuralgia do trigêmeo, disartria, alteração postural do tônus, alteração cognitiva, fenômenos corticais e extrapiramidais, instabilidade emocional, disfunção sexual e quadriparesia (Noseworthy, Lucchinetti, Rodriguez & Weinshenker, 2000).

A literatura aponta que o tempo para realização do diagnóstico é de grande importância, uma vez que a demora pode diminuir as opções de tratamento disponíveis (Aires *et al.*, 2019). Na presente pesquisa, o tempo entre a primeira manifestação da doença e o diagnóstico variou entre alguns dias e até 20 anos. No entanto, metade dos pacientes foram diagnosticados em menos de 1 ano - 25% dos pacientes em menos de 1 mês, 14,3% entre 1 e 5 meses e 10,7% entre 6 e 11 meses. Nesse sentido, nossos achados corroboram com o estudo realizado por Aires *et al.* (2019) em que a mediana foi de 9 meses. Esses pesquisadores ainda observaram que alguns fatores estavam relacionados com o atraso no diagnóstico, como idade mais avançada, distúrbio motor no início, procura por diferente especialidade médica, mais ataques antes do diagnóstico, subtipo progressivo primário e diagnóstico prévio alternativo (Aires *et al.*, 2019).

Convém abordar que, quando o diagnóstico da EM não pode ser feito apenas a partir das características clínicas, torna-se de grande importância uma investigação laboratorial e com exames de imagem - principalmente a Ressonância Nuclear Magnética (McDonald *et al.*, 2001). Análise feita por Minguetti (2001) em 270 pacientes com diagnóstico clínico

compatível com EM na cidade de Curitiba-PR, demonstrou que cerca de 79,7% deles tiveram exame apenas de encéfalo, 9,6% somente da medula espinhal e 10,7% tanto do encéfalo quanto da medula espinhal. Em nossa amostra, dos 28 pacientes apenas 1 não apresentou exame radiológico no seu prontuário e 27 tiveram alterações na ressonância magnética condizentes com EM, sendo que 13 (46,4%) manifestaram lesões desmielinizantes em crânio e coluna, 13 (46,4%) apenas em crânio e 1 (3,6%) somente em coluna.

Em nosso estudo, constatou-se que 67,9% dos pacientes fazem ou já fizeram tratamento psicológico para transtorno ansioso ou depressivo, incluindo terapia com psicólogo ou medicamentosa e 32,1%, nunca fizeram ou não informaram sobre esse tratamento. Tais achados estão de acordo com estudos da literatura. A prevalência de transtornos depressivos entre os portadores é alta, tendo um risco de 50% ao longo da vida (Cerqueira & Nardi, 2011). Um estudo conduzido por Mendes, Tilbery, Balsimelli, Moreira, Barão-Cruz (2003) com 84 pacientes portadores de EM da forma remitente-recorrente correlacionou as doenças e notou que 17,9% deles tinham depressão e 34,5% ansiedade. Vale salientar que o transtorno depressivo relaciona-se com menor qualidade de vida e acentuada carga global da doença, leva ao sofrimento psicológico, reduz a adesão ao tratamento e aumenta a chance de suicídio (Mendes *et al.*, 2003; Turner *et al.*, 2019).

A cura da Esclerose Múltipla ainda não foi descoberta. Porém, existem medicamentos capazes de modificar o curso da doença, diminuir o número de recaídas e melhorar alguns sintomas. O tratamento ainda inclui hábitos saudáveis de vida, como alimentação equilibrada e atividade física. Durante as recaídas da doença, normalmente são utilizados corticosteroides, com intuito de diminuir a inflamação (MS International Federation, 2018). Já as terapias modificadoras da doença utilizam medicamentos imunomoduladores ou imunossuppressores, sendo estes capazes de reduzir a frequência dos ataques (Gajofatto & Benedetti, 2015). Entre eles, glatirâmer, betainterferona e teriflunomida (primeira linha). Nos casos de falha terapêutica, intolerância medicamentosa, reações adversas ou não adesão, o medicamento de primeira linha pode ser substituído pelo Fingolimode ou pelo Natalizumabe (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla, 2018). Para tal informação, pode-se constatar que 28,6% dos indivíduos da nossa amostra utilizavam acetato glatirâmer, 17,9% β -interferona 1a, 17,9% natalizumabe, 10,7% fumarato dimetila, 7,1% ocrelizumabe, 3,6% utilizavam a teriflunomida, 3,6% azatioprina, 3,6% fingolimode e 7,1% não informaram qual medicamento estavam utilizando.

5. Considerações Finais

Nesta amostra, apesar dos possíveis vieses decorrentes de uma pesquisa transversal, observamos que a maior parte dos resultados corroboram com a literatura. A prevalência mais elevada de mulheres acometidas pela EM encontrada vai de encontro à de outras casuísticas, assim como a idade quando realizado o diagnóstico, principalmente em adultos jovens em idade produtiva. Aproximadamente 50% dos pacientes do estudo foram diagnosticados em menos de 1 ano. Nesse sentido, salientamos a importância para realização do diagnóstico e início de uma terapêutica adequada. Para tanto, a Ressonância Nuclear Magnética é um dos exames de grande relevância na investigação da doença. Ainda, destaca-se a elevada porcentagem de pacientes com EM que fazem ou já fizeram tratamento psicológico devido transtorno depressivo ou ansioso. Apesar da doença não ter cura, existe uma terapia imunomoduladora capaz de alterar o curso da doença, diminuindo o número de surtos/ataques. Espera-se que futuramente os estudos sobre a EM avancem e auxiliem no maior conhecimento deste relevante problema de saúde pública.

Sendo assim, sugerimos que novos estudos sejam realizados com pacientes portadores de EM para que possamos melhor interpretar sua fisiopatologia, auxiliando em um diagnóstico mais ágil e conseqüentemente uma terapia precoce, melhorando a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes não somente no estágio atual, mas principalmente futuro.

Referências

- Aires A., Barros A., Machado C., Fitas D., Cação G, Pedrosa R, ... Andrade C. (2019) Diagnostic Delay of Multiple Sclerosis in a Portuguese Population, *Acta Med Port*, 32(4):289-294. Recuperado de <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/11187>. doi: 10.20344/amp.11187
- Carmona N. P, Jover E. F, Sempere A. P. (2019) Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Revista de Neurología*, 69(01):32-38. Recuperado de <https://www.neurologia.com/articulo/2018477>. doi:10.33588/rn.6901.2018477.
- Cavenaghi V. B, Dobrianskyj F. M, Olival G. S, Carneiro R. P. C. D, Tilbery C. P. (2017) Characterization of the first symptoms of multiple sclerosis in a Brazilian center: cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal*, 135(3):222-225. Recuperado de

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802017000300222.

doi:10.1590/1516-3180.2016.0200270117

Cerqueira, A. C. R., Nardi, A. E. (2011) Depressão e esclerose múltipla: um; a visão geral. *Revista Brasileira de Neurologia*, 47(4), 11-16. Recuperado de <http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2012/v47n4/a2944.pdf>.

Gajofatto, A., Benedetti, M. (2015) Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World Journal of Clinical Cases*, 3(7):545. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4517331/>. doi: 10.12998/wjcc.v3.i7.545.

Mapping Multiple Sclerosis around the World [Internet]. Msif.org. 2013. Recuperado de <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>

McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., Wolinsky, J. S. (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 50(1), 121-127. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11456302/>. doi: 10.1002/ana.1032.

Mendes, M. F., Balsimelli, S., Stangehaus, G., Tilbery, C. P. (2004) Validação de escala de determinação funcional da qualidade de vida na esclerose múltipla para a língua portuguesa. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 62(1), 108-113. Recuperado de https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2004000100019&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. doi: 10.1590/S0004-282X2004000100019

Mendes, M. F., Tilbery, C. P., Balsimelli, S., Moreira, M. A., Barão-Cruz, A. M. (2003) Depressão na esclerose múltipla forma remitente-recorrente. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 61(3A), 591-595. Recuperado de https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2003000400012&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. doi: 10.1590/S0004-282X2003000400012

Merritt, H., Rowland, L.. (2011) Tratado de neurologia. (12a ed.), Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2011.

Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A., Filippi, M. (2005) Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *The Lancet Neurology*, 4(5):281-288. Recuperado de [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(05\)70071-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(05)70071-5/fulltext). doi: 10.1016/S1474-4422(05)70071-5

Minguetti, G. (2001) Ressonância magnética na esclerose múltipla: análise de 270 casos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 59(3A):563-569. Recuperado de https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2001000400015&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. doi: 10.1590/S0004-282X2001000400015

MS Treatments Multiple Sclerosis. *MS International Federation*. 2018. Recuperado de <https://www.msif.org/living-with-ms/treatments/>.

Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., Weinshenker, B. G. (2000) Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 343(13):938-952. Recuperado de https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200009283431307?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed doi: 10.1056/NEJM 20000928 3431307.

Oliveira, E., Souza, N. (1998) Esclerose Múltipla. *Revista Neurociências*, 6(3),114-118. Recuperado de <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/1998/RN%2006%2003/Pages%20from%20RN%2006%2003-4.pdf>

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla. *Conitec.gov.br*. 2018 Recuperado de http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_EscleroseMultipla.pdf.

Pugliatti, M., Rosati, G., Carton, H., Riise, T., Drulovic, J., Vecsei, L., *et al.* (2006) The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European Journal of Neurology*, 13 (7), 700-722. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16834700/> doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x

Thompson, A. J., Baranzini, S. E., Geurts, J., Hemmer, B., Ciccarelli, O. (2018) Multiple Sclerosis. *Lancet*, 391(10130), 1622-1636. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29576504/> doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1

Turner, A. P., Hartoonian, N., Hughes, A. J., Arewasikporn, A., Alschuler, K. N., Sloan, A. P., *et al.* (2019) Physical activity and depression in MS: The mediating role of behavioral activation. *Disability and Health Journal*, 1-6. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1936657419300639?via%3Dihubdoi>: 10.1016/j.dhjo.2019.04.004

Wallace, C. J., Seland, T. P., Fong, T. C. (1992) Multiple sclerosis: the impact of MR imaging. *American Journal of Roentgenology*, 158(4):849-857. Recuperado de <https://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/ajr.158.4.1546605>. doi: 10.2214/ajr.158.4.1546605

Yadav, S., Mindur, J., Ito, K., Dhib-Jalbut, S. (2015) Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 28(3), 206-219. Recuperado de https://journals.lww.com/co-neurology/Abstract/2015/06000/Advances_in_the_immunopathogenesis_of_multiple.2.aspx. doi: 10.1097/WCO.0000000000000205

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Bárbara Biffi Gabardo – 30%

Everton Paulo Roman – 15%

Renatto Endler Iachinski – 15%

Heboni Sabadin – 10%

Leonardo Silva Grassi – 10%

João Pedro Zanatta – 10%

Layane Sanchez Fernandes – 10%