

ESCLEROSE MÚLTIPLA

Geisa Carla Bento de Almeida¹, Gracielle Pereira Bortholazzi¹, Neide Seret Lion Vieira¹, Vinicius Teixeira Batista¹, Márcia Regina Terra^{2*}.

RESUMO

A Esclerose múltipla é uma doença crônica que afeta o sistema nervoso central, que afeta principalmente a bainha de mielina, uma proteína essencial no processo do impulso nervoso. A esclerose múltipla é uma das principais causas de incapacidade neurológica em jovens e adultos em diversas regiões do mundo. Este trabalho de cunho bibliográfico busca levantar um breve histórico da Esclerose múltipla, além de definir o seu conceito, epidemiologia, fisiopatologia, sinais e sintomas, diagnósticos clínicos e laboratoriais, e o tratamento medicamentoso mais indicado nos casos da doença. Atualmente a opção terapêutica tem melhorado cada vez mais, e, contudo continuam a desenvolver pesquisas sobre a esclerose múltipla.

Palavra-chave: esclerose múltipla, doenças desmielinizantes, doenças autoimunes.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is a chronic disease that affects the central nervous system that primarily affects the myelin sheath, an essential protein in the process of nerve impulse. Multiple sclerosis is one of the leading causes of neurological disability in young adults in various regions of the world. This bibliographic imprint article raises a brief history of multiple sclerosis, as well as defining the concept, epidemiology, pathophysiology, signs and symptoms, clinical and laboratory diagnosis and the most appropriate medical treatment in cases of the disease. Currently therapeutic option has increasingly improved, and yet continue to develop research on multiple sclerosis.

Keywords: multiple sclerosis, demyelinating diseases, autoimmune diseases.

Discente do Curso de Bacharel em Farmácia do Instituto de Ensino Superior de Londrina.
Docente do Curso de Farmácia do Instituto de Ensino Superior de Londrina

1 INTRODUÇÃO

A Esclerose múltipla (EM) é caracterizada pelo aparecimento de lesões na substância branca (SNC), conhecidas como placas, onde a mielina sofre perda de proteína.

O surgimento da doença tem como base os fatores genéticos, além dos fatores ambientais, com isso, a diferentes níveis de incidência da EM em vários países. Na população mundial existem aproximadamente 2,5 milhões habitantes que são portadores da doença.

Para chegar ao diagnóstico é necessária a realização de exames como: ressonância magnética, líquido cefalorraquiano (LCR), além de exames laboratoriais de urina e sangue.

Após o médico chegar ao diagnóstico da EM, deve ser iniciado o tratamento com os imunomoduladores que geralmente são manipulados em crianças e adultos, além de imunossupressores e intervenções de tratamento anti-inflamatório e corticoides para a tentativa da redução dos sintomas e evitar que a doença se agrave.

Neste contexto, a presente pesquisa propõe um estudo sobre a Esclerose múltipla buscando a definição da doença, breve histórico, epidemiologia, fisiopatologia, incluindo sinais e sintomas e suas complicações, e diagnóstico clínico e laboratorial, e o tratamento indicado.

2. METODOLOGIA

O estudo realizado do tipo de revisão bibliográfica, e efetuou-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados, Capes, Scielo, Google acadêmico, Banco de teses Ibcit. Com a associação das seguintes palavras “esclerose múltipla”, “doenças desmielinizantes”, “doenças autoimunes”.

3. DESENVOLVIMENTO

O termo “Esclerose Múltipla” (“Multiple Sklerose des Nervensystems”) surgiu na Alemanha. A EM é considerada uma doença neurológica inflamatória crônica e autoimune, está no grupo das doenças desmielinizantes, é caracterizada pela sua anatomia patológica, no aparecimento de focos de lesão na substância branca denominadas placas, nas quais se perde a proteína de mielina (SILVA, 2003, p. 3).

A doença não é um estado natural no ser humano e quando ela surge, instala-se uma situação de crise, que gera conflito e cria necessidades de mobilização de estratégias de coping para que se possa dar uma adaptação eficaz, pelo que a abordagem desta situação tem que ser necessariamente multidisciplinar (SOARES, 2002).

Pesquisadores acreditam que a existência de suscetibilidade tem origem no fator genético, além dos fatores ambientais, explicando dessa forma a incidência da doença em diferentes países (SILVA, 2013, p. 6).

O primeiro registro da doença foi em 1822, segundo os relatos em seu diário foi o primeiro portador da esclerose, apresentava sintomas como neurite ótica bilateral, com ataques derivados de diferentes locais do seu sistema nervoso central, além de desenvolver de forma progressiva a paraparesia (perda parcial das funções motoras dos membros inferiores ou superiores), incontinência do esfíncter, impotência, e problemas urinários (SOARES, 2002, p.25).

No Século XIX, a doença foi descrita pela primeira vez, com textos ilustrados pelos médicos o britânico Robert Hooper e o escocês Robert Carsewell. Em 1831, Robert Carsewell demonstrou a doença pela primeira vez, pois havia encontrado placas em algumas necrópsicas que tinha realizado. Já em 1835 e 1842, Jean Cruveilhier observou também em necropsias algumas placas marrons. Que publicou no mesmo ano, dois volumes contendo ilustrações e a descrição das alterações histopatológicas causadas pela esclerose múltipla, que antes era denominada como “degenerescência cinzenta” (SILVA, 2013, p. 3).

Já no ano de 1868, Jean Martin Charcot, um neurologista francês segundo Câmara (2012) fez as primeiras descrição clínica e anatômicas da doença detalhando de forma precisa as alterações patológicas post-mortem, dessa forma escreveu uma publicação uma das mais importantes sobre o tema, onde identificava a esclerose múltipla que antes era confundida com a paralisia. Com isso ouve o diagnostico real confirmando formalmente e relatando desta forma a EM.

Jean-Martin Charcot, um neurologista Francês do século XIX, fez as primeiras descrições clínicas e anatômicas detalhadas da doença estabelecendo ligações precisas às alterações patológicas vistas nas amostras post-mortem, que hoje se sabe ser de responsabilidade da Esclerose Múltipla. Quase quarenta anos após a descoberta das lesões, a situação clínica foi descrita por Charcot como esclerose em placas e a EM foi reconhecida como uma doença distinta de outras (LARNER, 1986; MCDONALD, 1993).

O primeiro registro da doença no Brasil foi 1923, por Aluízio Marques um dos pioneiros nos estudos de EM, e também Antônio Austregésilo que foi um dos maiores pesquisadores sobre o tema abordado (CIEM, 2016).

A descoberta da Bainha de Mielina, no entanto, somente ocorreu, em 1878, graças aos estudos de Louis Ranvier. Posteriormente, outros pesquisadores contribuíram com investigações mais profundas nesse campo, até demonstrarem a importância da mielina na condução das mensagens ou impulsos nervosos (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2016, p. 47).

Segundo Silva (2013, p. 3), “a constituição da mielina desvendou-se em 1943 e foi então isolada a sua proteína básica, logo considerada o alvo do ataque imunológico na EM”.

Os casos de EM na população mundial são de aproximadamente de 2,5 milhões de habitantes (SILVA, 2003, p. 10).

Atualmente Silva e Castro (apud CASH, 1987) acredita-se que nas regiões equatoriais a EM prevalece a aproximadamente de 1 a 100.000, quanto nos climas temperados como na Europa e Estados Unidos é de aproximadamente 100 á 100.000. Segundo “Estudos realizados no Brasil, Uruguai, e Argentina chegaram a prevalências que variam entre 4 e 22 com um gradiente de diminuição em relação com a distância ao equador” (SILVA, 2013, p. 12).

As estatísticas no Brasil mostram que de 10 a 100 mil habitantes possuem a doença, sendo aproximadamente 70% dos portadores são do sexo feminino (SILVA, 2003, p. 10).

A incidência dos casos de EM tem aumentado. Além do aumento na frequência da doença em regiões como Suécia, Noruega, Finlândia, Sicília, Dinamarca, Sardenha, Croácia, Itália, Espanha, França, Eslovênia, México, países do Caribe e América do Sul, e em outras regiões o número de casos tem diminuído ou se mantem estáveis (SILVA, 2003, p. 13).

Desde 1975, houve um aumento dos casos em mulheres, principalmente aquelas que têm o início tardio, ou seja, com mais de 40 anos. Esses dados estão relacionados com o aumento da idade da primeira gestão das mulheres na Europa (SILVA, 2003, p. 13).

Existem algumas teorias que buscam explicações para o crescimento da EM, como o déficit de vitamina D devido à redução da exposição à radiação solar e as condições de higiene conhecida como “Teoria da Higiene”. Ambas as teorias relatam a mudança imune (SILVA, 2003, p. 13).

O índice de mortalidade da EM segundo Silva (2013, p. 14) “Em Espanha a taxa de mortalidade é de 0,35 falecimentos por cada 100000 habitantes por ano, o que situa a Espanha como um país de risco médio e apoia os dados previamente registados nos estudos de prevalência”.

3.1 FISIOPATOLIGIA

O contato de fatores ambientais e genéticos inicia mecanismos de autoagressão. No desencadear da doença ou em sua causa da doença. Eles são de suma importância, podendo estar incluídos significativamente infecções pelo retrovírus endógeno humano, herpesvírus tipo 6, pelo vírus Epsteins (MOTA, 2009, p. 43).

Fatores ambientais pelo retrovírus endógeno humano (HERV) e pela *Chlamydia pneumoniae*); a falta de exposição a luz solar com conseqüente menor produção de vitamina D pelo organismo, e a menor exposição a bactérias e parasitas durante a infância, levando a alteração na maturação do sistema imunológico. Recentemente foi demonstrado que o tabagismo pode também estar implicado no maior risco de desenvolvimento da doença. Os genes que conferem susceptibilidade à doença são os do chamado HLA DRB1 e DQB1, situados no cromossoma 6. Os genes do sistema HLA são responsáveis pela codificação das proteínas da superfície das células que apresentam os antígenos, e de muitos outros genes. O sistema imunológico usa os HLAs para diferenciar as células do próprio organismo de células estranhas ao organismo (ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA, 2016).

O desenvolvimento das lesões na EM enquadra à substância branca do SNC, que são frequentemente encontradas na região periventricular do cérebro, cerebelo, tronco encefálico, nervos ópticos e medula espinhal. “As lesões, que se localizam primariamente nas zonas perivasculares no interior dessas estruturas, podem variar de tamanho, de poucos milímetros a vários centímetros” (STUVE; ZAMVIL 2004, p. 448).

A fase inicial da lesão a um acontecimento de infiltração com vários tipos de células, tais como, T CD4, células B, células T CD8, plasmócitos e macrófagos. Em casos de lesões desmielinizantes mais antigas, os astrócitos reativos e macrófagos formam os tipos celulares principais nessas lesões (MACIEL, 2014).

Os astrócitos reativos e macrófagos fagocíticos constituem os tipos celulares predominantes nas lesões desmielinizantes mais antigas. Embora ocorra habitualmente perda dos oligodendrócitos nas lesões mais antigas, há também evidências de remielinização. Acredita-se que os plasmócitos no interior das lesões desmielinizantes sejam responsáveis pelos níveis intratecais elevados de IgG oligoclonal. Em geral, são encontrados lesões em diferentes estágios ao mesmo tempo, acredita-se que sejam responsáveis pelo aparecimento de sinais e sintomas clínicos em diferentes momentos. Pode ocorrer perda axonal e atrofia cerebral num estágio mais tardio na EM (STUVE; ZAMVIL 2004, p. 448).

Existem muitas pesquisas sobre o tratamento efetivo da EM, onde o médico deve de alguma forma tratar de aliviar os sintomas do da doença no paciente, além de também avaliar o modo de vida do doente. A EM é uma doença crônica que os sintomas ficam cada vez piores, e por isso, o paciente deve ser avaliado com frequência para ajuste de seu tratamento de acordo com as suas necessidades. Em alguns casos nem todos os sintomas são tratados, pois acarretam uma piora de outros sintomas como, por exemplo, depressão, prisão de ventre, fadiga (MINHA VIDA, 2016).

Podem ocorrer as alterações motoras no paciente com em, como:

-Espasticidade

-Debilidade que limita diretamente a mobilidade do doente.

-Tremor e Ataxia o tremor é um sintoma constante e incapacita o portador da doença. A ausência do controle durante os movimentos opcionais é relatada como ataxia, manifestação de uma condição latente. A ataxia pode lesionar os movimentos dos olhos, movimentos de engolir, a fala e outros músculos do corpo. Não existe um tratamento atual apropriado para a ataxia.

-Fadiga

-Alterações Urinárias (hiporreflexia do detrusor, discinergia da bexiga, hiperreflexia da bexiga, infecções urinárias)

- Problemas de Controle Intestinal (prisão de ventre, incontinência de fecal)

- Alterações Sexuais (impotência)

-Dor

- Sintomas Paroxísticos anevralgia do trigêmio e a epilepsia devem receber o tratamento habitual.

- Alterações Psicológicas (depressão)

- transtorno do sono geralmente consiste em sonolência diurna, latência de sono prolongada e mal despertar noturnos, movimentos periódicos durante o sono.

- Sintomas Visuais
- Vertigens
- Disfagia
- Disartria (MINHA VIDA, 2016).

“Os sintomas a que os doentes conferem prioridade nos tratamentos são os relacionados com a mobilidade (espasticidade debilidade e ataxia), a fadiga, a disfunção urológica, intestinal e sexual, a disfunção cognitiva e os sintomas visuais” (SILVA 2013, p. 69).

3.2 DIAGNÓSTICO

Geralmente para diagnosticar a EM de forma mais precisa é realizado o imageamento do paciente por ressonância magnética (MRI, *magnetic resoance imaging*). “Utilizando uma MRI ponderada em T2 de recuperação de inversão atenuada por liquido (FLAIR, *fluid – attenuated inversion recovery*) é possível detectar a presença de lesões na substância branca de 95% dos pacientes em EM” (STUVE; ZAMVIL 2004, p. 449).

O exame de líquido cefalorraquidiano (LCR) tem sido utilizado para auxiliar no diagnostico de doenças neurológicas, pois a sua análise possibilita o acompanhamento de inflamações, infecções que atingem o SNC (Machado, 1987, 353). A coleta é realizada por meio de uma punção lombar (entre terceira, quarta e quinta vértebra) ou suboccipital (abaixo do crânio). Esse exame do paciente com MS revela a existência de pleocitose leve. Além disso,

podem ser utilizados testes eletrofisiológicos [potenciais evocados visuais (VEP, *visual evoked potentials*), respostas auditivas evocadas do tronco encefálico (BAER, *brain stem auditory evoked reponses*) e potenciais evocados somatossensitivosn(SSEP, *somatosensory evoked potentials*)] para identificar regiões de disfunção da substancia branca que não são detectáveis no imageamento. Embora os testes utilizados para o diagnóstico de EM sejam altamente sensíveis, não são específicos para esse diagnóstico (STUVE; ZAMVIL 2004, p. 449).

Com as condições infecciosas, inflamatórias e autoimunológicas podem dar alguns outros sinais, sintomas, e anormalidades no LCR. Entretanto, o paciente pode desenvolver outras doenças que incluem: lúpus eritematoso sistêmico (LES), vasculite do SNC, sarcoidose, neurosífilis, doença de Behçet, doença de Layne, além de desenvolver distúrbios metabólicos como a deficiência de vitamina B12 e hipotireoidismo (STUVE; ZAMVIL 2004).

3.4 TRATAMENTO

Após o médico estabelecer o diagnóstico da EM, segundo Souza e Oliveira (1999, p. 98), “algumas considerações são necessárias, tais como: possibilidades terapêuticas e a subsequente evolução clínica, ambas diretamente relacionadas, atualmente, com às novas drogas disponíveis”.

Atualmente a garantia da terapêutica imunomoduladora é mais utilizada em adultos que em crianças. Para chegar à escolha de beneficiar o paciente com os imunomoduladores é preciso ter o consenso da equipe médica e em conjunto com a família, a administração poderá ser por injeções intramusculares (IM) podem ser utilizadas semanalmente e as subcutâneas que são aplicadas com mais frequência (MANSO, 2016, p. 21).

Segundo Silva (2013, p. 27), “Tratamentos imunomoduladores, imunossupressores e intervenções de tratamento anti-inflamatório para a Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EM-RR) têm indicação para a redução das taxas de recidivas, na atividade da patologia, severidade clínica e desenvolvimento de incapacidade”.

Em longo prazo a terapia com modificadora da doença (TMD) é incerta, muitas vezes recorre-se a esta terapêutica com o intuito de reduzir e minimizar os efeitos imediatos da inflamação do cérebro, e com isso reduzindo o proporcionalmente a gravidade da doença para eventuais elevações futuras e aumento de deficiências e lesões no sistema nervoso central. Certo cuidado com o início da terapêutica com imunomoduladores é importante de maneira que não aconteça de ter insuficiência renal grave, e a seguir do início é prudente o acompanhamento para que não ocorra efeitos adversos (SILVA, 2013, p. 27).

3.4.1 TRATAMENTO DAS EXACERBAÇÕES (SURTOS)

-glicocorticoides: sabe-se que os mecanismos de ação dos glicocorticoides são inúmeros. Dentre esses mecanismos estão a inibição da proliferação de linfócitos T, sua produção e ativação de citocinas é suprimida, alteram a transmissão axonal e restauram a barreira hematoencefálica.

3.5 PREVENÇÕES DE SURTOS E DA PROGRESSÃO

-Interferons: Por crerem que a EM era uma infecção viral, deu-se início as primeiras tentativas de uso desse medicamento. A administração dos interferons alfa e beta foram feitas

intratecal e sistêmica. Baseando no fato do IFN- inibir a proliferação linfocitária e a redução da migração das células T.

-Interferon- 1b: reduz aparecimento de lesões novas na MRI e a frequência de exacerbações (surtos). Sendo a primeira medicação aprovada para o tratamento da EMRR.

-Interferon- 1a: a realização de estudos demonstra que sua eficácia clínica reduz a gravidade e frequência das exacerbações (SILVA, 2013, p.28).

Em 1996, constatou-se também a eficácia de uma molécula ligeiramente diferente, o interferon- 1a recombinante (IFN - 1a; Avonex) nos estágios iniciais da EMRR. O IFN - 1a também demonstrou ter um efeito moderado na redução da progressão da incapacidade. Pouco depois, foi relatado que o copolímero- 1 (acetato de glatiramer; Copaxone), um polipeptídeo sintético composto de uma mistura aleatória de quatro aminoácidos (alanina, ácido glutâmico, lisina e tirosina) que previamente mostrou- se eficaz na prevenção e no tratamento da EAE, reduziu a frequência de exacerbações e o acúmulo de incapacidade da EMRR. Esses três agentes, comumente designados como medicações “ABC” (Avonex, Betaseron e Copaxone), parecem ter eficácia semelhante, reduzindo em 30% a taxa de recidiva. (STUVE; ZAMVIL 2004, p. 450).

3.5.1 IMUNOSSUPRESSORES

Como uma tentativa de encontrar algum medicamento que retarde a evolução da EM, com isso, são utilizados os agentes imunossupressores tradicionais como forma de tratamento.

Ciclofosfamida: Seu efeito imunossupressor é exercido sobre células em divisão rápida e, por mecanismo desconhecido, induz uma transformação da resposta imune linfocitária de citosinas, do fenótipo Th1 para Th2. Apesar de não formalmente aprovada, a ciclofosfamida (CYC) tem sido usada principalmente como terapia de indução e resgate, reservada aos pacientes jovens, com formas mais agressivas da doença.

Mitoxantrona: Potente imunossupressor atua reduzindo a resposta imune por inibição da proliferação de macrófagos, linfócitos T e B, induz a apoptose de linfócitos B e impede a apresentação de antígenos. Além disso, diminui a secreção de citocinas pró-inflamatórias, fator de necrose tumoral e interleucina 2. O mecanismo de ação exato, não está totalmente esclarecido. A sua eficácia nas formas surto-remissão com surtos frequentes e/ou remissões incompletas, e na EM secundariamente progressiva com rápida progressão, foi atestada em quatro estudos metodologicamente adequados.(15-18) Além disso, outros estudos abertos recentes vêm confirmando a sua eficácia.(19, 20) (GOMES NETO, et al, 2012, p. 44).

3.5.2 OUTROS

- Imunoglobulina humana intravenosa (IgIV): Estudos preliminares não controlados mostram um efeito positivo no uso IgIV no tratamento da EM. “O tratamento com IgIV reduziu a taxa anual de surtos (-49%; p=0,006) e a taxa de progressão de 1 ponto não confirmado do EDSS (estatisticamente não significativo)” (MOREIRA, et al, 2002, p. 879). Com isso, houve uma

redução na taxa de surtos, entretanto, não sucedeu nenhuma diferença com relação à progressão da doença.

4. CONCLUSÃO

Nos primórdios do século XIX se deu a descrição da EM com ilustrações de dois médicos, um britânico e um escocês. Acredita-se que a Esclerose Múltipla exista por uma suscetibilidade de fatores, sejam eles genético ou ambiental, dessa forma podendo observar as suas incidências em diferentes lugares do mundo.

Considerando que a EM é uma patologia progressiva e que aos poucos vai tornando a pessoa incapacitada e adoecida, além disso, a origem da doença pode ser e ser genética ou ambiental caracterizando-se multifatorial o que se torna impossível uma prevenção de ordem lógica, ainda assim as pesquisas avançam e destaca-se muito a importância de um acompanhamento pós-descoberta da doença.

Espera-se que através das equipes multiprofissionais que atuem de forma interdisciplinar e ajudem, acompanhem e monitorem estes pacientes identificando tanto de forma qualitativa quanto quantitativa informações que possam desenvolver conhecimento melhor desta patologia, avaliando ainda que são poucos casos estudados mundialmente devido à falta de sujeitos dispostos a participar destas pesquisas.

Ao passo que novos estudos se aprofundam em meio a esse assunto, a condição principal que é garantir maior e melhor independência, autonomia sobre seu corpo e vida com melhor funcionalidade destes pacientes, vai sendo alcançada.

REFERÊNCIAS

ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA. **Esclerose múltipla**. Disponível em: <http://www.cadastro.abneuro.org/site/conteudo.asp?id_secao=31&id_conteudo=59&ds_secao=perguntas%20e%20respostas%3e.>. Acesso em: 09 nov. 2016.

BEAR, Mark F.; CONNORS, Barry W.; PARADISO, Michael A. **Neurociências: desvendando o sistema nervoso**. 3ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2008.

CÂMARA, Nair Assunta Antônia Corso. **Adesão ao tratamento medicamentoso em portadores de esclerose múltipla**. 2012. 97 f. Dissertação de mestrado em Saúde Coletiva. Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Fortaleza, 2012.

CIEM CENTRO DE INVESTIGAÇÃO EM ESCLEROSE MÚLTIPLA DE MINAS GERAIS. **Esclerose múltipla**. Disponível em: <<http://www.ciem.com.br/historia-da-esclerose-multipla>>. Acesso em: 16 nov. 2016.

GOMES NETO, A. P., et al. Imunossupressores. In: MACHADO, S. **Recomendações esclerose múltipla**. São Paulo: Omnifarma, 2012. p. 42-49.

MACHADO, L. R.. Líquido cefalorraqueano e neurocisticercose: aspectos evolutivos da resposta inflamatória celular. **Arquivo de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo , v. 45, n. 4, p. 353-363, dez. 1987. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1987000400001&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 21 nov. 2016.

MANSO, Ligia Nogueira. **Reações cutâneas provocadas por imunomoduladores injetáveis associadas ao tratamento de esclerose múltipla**. 2016. 120 f. Dissertação de mestrado em enfermagem. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP, Botucatu, 2016.

MINHA VIDA. **Esclerose múltipla**. Disponível em: <<http://www.minhavidacom.br/saude/temas/esclerose-multipla>>. Acesso em: 28 nov. 2016.

MOREIRA, Marcos Aurélio et al. Consenso expandido do Bctrim para o tratamento da esclerose múltipla: II. As evidências para o uso de glicocorticóides e imunomoduladores. **Arquivo de Neuro-psiquiatria**, v. 60, n. 3B, p. 875-80, 2002.

MOTA, Rute Salomé Guedes da. **A interação de factores ambientais na génese da esclerose múltipla**. 2009. 67 f. Dissertação de mestrado em medicina. Universidade da Beira Interior - Faculdade de Ciências da Saúde. Covilhã, 2009.

NEUROIMUNOLOGIA. **Imunopatogenia da esclerose múltipla**. Disponível em: <<http://neuroimunologia.com.br/imunopatogenia-da-esclerose-multipla>>. Acesso em: 18 nov. 2016.

OLIVEIRA, Enedina Maria Lobato de; SOUZA, Nilton Amorim de. Esclerose Múltipla. **Revista de Neurociências**, v. 6, n. 3, p. 114 – 118, 1998.

SILVA, Edson Gomes da; DE CASTRO, Paulo Francisco. Percepção do paciente portador de esclerose múltipla sobre o diagnóstico e tratamento. **Mudanças-Psicologia da Saúde**, v. 19, n. 1-2, p. 79-88, 2012.

SILVA, Gonçalo Filipe Vieira Cardoso de Carvalho e. **Esclerose Múltipla-Etiologia e Tratamento de uma Doença Crônica**. 85 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve. Lisboa, 2013.

SOARES, Maria de La Saete Rodrigues. **Qualidade de vida e esclerose múltipla**. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10216/52228>>. Acesso em: 06 nov. 2016.

STÜVE, Olaf; ZAMVIL, Scott, S. Doenças neurológicas. In: PARSLOW, Tristram G; et al. **Imunologia médica**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 445-458.