



ESCLEROSE MÚLTIPLA - ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

MULTIPLE SCLEROSIS - DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACHES: A LITERATURE REVIEW

ESCLEROSIS MÚLTIPLA - ENFOQUES DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra¹, Fernando Akio Yamashita², Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho², Jucimar Milhomem Coêlho Sobrinho², Caio César Silva Rocha², Caio Breno Reis Pires², Gabriel Osaki Queiroz Urzedo², Cleidson de Moraes Silva²

e524950

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i2.4950>

PUBLICADO: 02/2024

RESUMO

Introdução: A esclerose múltipla (EM) é uma doença progressiva do sistema nervoso central com crescente prevalência global, representando um desafio para pacientes e profissionais de saúde. Este estudo visa abordar as recentes estratégias diagnósticas e terapêuticas para melhorar o manejo da EM. **Objetivo:** Fornecer uma visão abrangente das abordagens diagnósticas e terapêuticas da EM. **Métodos:** Realizou-se uma revisão bibliográfica dos últimos 15 anos em bases de dados eletrônicas, utilizando critérios de inclusão específicos. Quinze artigos foram selecionados após avaliação de títulos e resumos. **Resultados e Discussão:** Destacou-se o aumento da incidência da EM globalmente e os avanços no diagnóstico, incluindo o papel da ressonância magnética e biomarcadores. Abordaram-se também as terapias convencionais e emergentes, enfatizando a importância da individualização do tratamento e da abordagem multidisciplinar. **Conclusão:** A pesquisa contínua e ensaios clínicos são essenciais para preencher lacunas de conhecimento. A abordagem centrada no paciente, combinada com avanços científicos, promete melhorar a qualidade de vida e os resultados clínicos na EM.

PALAVRAS-CHAVE: Esclerose múltipla. Diagnóstico. Terapêutica. Terapias modificadoras da doença. Neuroimunologia.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a progressive disease of the central nervous system with increasing global prevalence, representing a challenge for patients and health professionals. This study aims to address recent diagnostic and therapeutic strategies to improve the management of MS. **Objective:** To provide a comprehensive overview of diagnostic and therapeutic approaches to MS. **Methods:** A bibliographic review of the last 15 years was carried out in electronic databases, using specific inclusion criteria. Fifteen articles were selected after evaluating titles and abstracts. **Results and Discussion:** The increase in the incidence of MS globally and advances in diagnosis, including the role of magnetic resonance imaging and biomarkers, were highlighted. Conventional and emerging therapies were also addressed, emphasizing the importance of individualizing treatment and a multidisciplinary approach. **Conclusion:** Ongoing research and clinical trials are essential to fill knowledge gaps. A patient-centered approach, combined with scientific advances, promises to improve quality of life and clinical outcomes in MS.

KEYWORDS: Multiple sclerosis. Diagnosis. Therapeutics. Disease-modifying therapies. Neuroimmunology.

RESUMEN

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad progresiva del sistema nervioso central con una prevalencia mundial cada vez mayor, lo que representa un reto para los pacientes y los profesionales sanitarios. Este estudio pretende abordar las estrategias diagnósticas y terapéuticas recientes para mejorar el manejo de la EM. **Objetivo:** Proporcionar una visión global de los enfoques diagnósticos y terapéuticos de la EM. **Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica de los últimos 15

¹ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba-IESVAP.

² Acadêmico (a) de Medicina.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESCLEROSE MÚLTIPLA - ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS E TERAPÉUTICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Fernando Akio Yamashita, Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho, Jucimar Milhomem
Coelho Sobrinho, Caio César Silva Rocha, Caio Breno Reis Pires, Gabriel Osaki Queiroz Urzedo, Cleidson de Moraes Silva

años en bases de datos electrónicas, utilizando criterios de inclusión específicos. Se seleccionaron 15 artículos tras evaluar títulos y resúmenes. Resultados y discusión: Se destacaron el aumento de la incidencia de la EM en todo el mundo y los avances en el diagnóstico, incluido el papel de la resonancia magnética y los biomarcadores. También se abordaron las terapias convencionales y emergentes, haciendo hincapié en la importancia de un tratamiento individualizado y un enfoque multidisciplinar. Conclusión: La investigación y los ensayos clínicos en curso son esenciales para colmar las lagunas de conocimiento. Un enfoque centrado en el paciente, combinado con los avances científicos, promete mejorar la calidad de vida y los resultados clínicos en la EM.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis múltiple. Diagnóstico. Terapia. Terapias modificadoras de la enfermedad. Neuroinmunología.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica crônica e progressiva do sistema nervoso central, caracterizada por inflamação, desmielinização e danos axonais. Com uma prevalência crescente globalmente, a EM representa um desafio significativo para os pacientes, cuidadores e profissionais de saúde. De acordo com Thompson *et al.* (2018), estima-se que mais de 2,8 milhões de pessoas em todo o mundo sejam afetadas por essa condição debilitante. No Brasil, estudos epidemiológicos têm demonstrado um aumento na incidência e na prevalência da EM nas últimas décadas (Dobson; Giovannoni, 2019). Diante desse cenário, é fundamental compreender as abordagens diagnósticas e terapêuticas mais recentes para melhorar o manejo e os resultados clínicos dos pacientes com EM.

A complexidade diagnóstica da EM reside na diversidade de apresentações clínicas e na ausência de um marcador biológico definitivo. O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos, radiológicos e laboratoriais, conforme estabelecido pelo Consórcio Internacional de Esclerose Múltipla (Polman *et al.*, 2011). Avanços recentes em técnicas de imagem, como ressonância magnética (RM) com sequências específicas para a detecção de lesões desmielinizantes, têm aprimorado a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico precoce da EM (Filippi *et al.*, 2016). Além disso, biomarcadores no líquido cefalorraquidiano e no sangue estão sendo investigados para fornecer *insights* adicionais sobre a atividade da doença e a resposta ao tratamento (Comabella; Montalban, 2014).

No que diz respeito às opções terapêuticas, o tratamento da EM evoluiu consideravelmente nas últimas décadas, com o desenvolvimento de agentes modificadores da doença (DMDs) que visam modular a resposta imune e reduzir a progressão da doença. Dentre esses DMDs, destacam-se os agentes de primeira linha, como interferons beta e acetato de glatirâmer, e os agentes de segunda linha, incluindo natalizumabe, fingolimode e teriflunomida (Lublin *et al.*, 2014). A recente introdução de terapias de alta eficácia, como os anticorpos monoclonais alemtuzumabe e ocrelizumabe, oferece novas perspectivas no tratamento de formas mais agressivas de EM (Giovannoni *et al.*, 2010).

A compreensão da heterogeneidade da EM e a resposta variável ao tratamento destacam a importância de uma abordagem personalizada e multidisciplinar para o manejo dessa doença complexa. A integração de estratégias terapêuticas com foco não apenas na redução da atividade da



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESCLEROSE MÚLTIPLA - ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS E TERAPÉUTICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Fernando Akio Yamashita, Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho, Jucimar Milhomem
Coelho Sobrinho, Caio César Silva Rocha, Caio Breno Reis Pires, Gabriel Osaki Queiroz Urzedo, Cleidson de Moraes Silva

doença, mas também na promoção da reabilitação, qualidade de vida e bem-estar psicossocial dos pacientes, é essencial para otimizar os resultados clínicos a longo prazo (Thompson *et al.*, 2018). Diante do exposto, esta revisão bibliográfica visa fornecer uma visão abrangente das abordagens diagnósticas e terapêuticas para a esclerose múltipla.

MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica de literatura foi conduzida através de uma busca na literatura científica publicada nos últimos 15 anos. Os critérios de inclusão estabelecidos para a seleção dos estudos foram os seguintes: (1) estudos originais e revisões publicados em periódicos científicos revisados por pares; (2) estudos escritos em inglês, espanhol ou português; (3) estudos que investigaram os fatores de risco genéticos, ambientais ou microbiológicos associados à Esclerose múltipla; e (4) estudos que apresentaram evidências relevantes para compreensão dos mecanismos patogênicos ou estratégias de prevenção da EM.

Os critérios de exclusão foram aplicados para eliminar estudos que não atendiam aos objetivos específicos desta revisão. Foram excluídos estudos que não se enquadravam nos critérios de inclusão, como relatórios de caso, editoriais, comentários e estudos com foco exclusivo em tratamento ou diagnóstico sem abordar os fatores de risco. A busca foi conduzida em bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, Web of Science, Scopus e Google Scholar. Os termos de pesquisa foram combinados utilizando operadores booleanos (*AND*, *OR*) para aumentar a sensibilidade da busca, incluindo palavras-chave como, "*Multiple sclerosis*", "*Diagnosis*", "*Therapeutics*", "*Disease-modifying therapies*" e "*Neuroimmunology*".

Após a busca inicial, os títulos e resumos foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Artigos que se enquadram nos critérios de inclusão serão selecionados para a leitura completa, enquanto aqueles que não atenderem aos critérios foram descartados. A amostra final incluiu 16 artigos selecionados com base nos critérios mencionados.

TÍTULO DO ESTUDO SELECIONADO	ANO DO ESTUDO
<i>Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges</i>	2017
<i>Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis</i>	2014
<i>Body fluid biomarkers in multiple sclerosis</i>	2014
<i>Can we optimize our teams? Multidisciplinary care for multiple sclerosis</i>	2013
<i>Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial</i>	2012
<i>A review of psychological correlates of adjustment in patients with multiple sclerosis</i>	2009



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESCLEROSE MÚLTIPLA - ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS E TERAPÉUTICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Fernando Akio Yamashita, Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho, Jucimar Milhomem
Coelho Sobrinho, Caio César Silva Rocha, Caio Breno Reis Pires, Gabriel Osaki Queiroz Urzedo, Cleidson de Moraes Silva

<i>The Global Adherence Project (GAP): A multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis</i>	2011
<i>Multiple sclerosis—a review</i>	2019
<i>Adherence to disease-modifying therapies for multiple sclerosis and subsequent hospitalizations</i>	2017
<i>Magnetic resonance outcome measures in multiple sclerosis trials: time to rethink?</i>	2016
<i>MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines</i>	2016
<i>Magnetic resonance techniques in multiple sclerosis: the present and the future</i>	2011
<i>The link between multiple sclerosis and depression</i>	2014
<i>A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis</i>	2010
<i>Multiple sclerosis review</i>	2012
<i>Multidisciplinary management of multiple sclerosis symptoms</i>	2014
<i>Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis</i>	2017
<i>Treatment of multiple sclerosis: a review</i>	2020
<i>Multiple sclerosis relapses: epidemiology, outcomes and management. A systematic review</i>	2015
<i>Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions</i>	2013
<i>Epidemiology of multiple sclerosis</i>	2016
<i>Predictors of effectiveness of multidisciplinary rehabilitation treatment on motor dysfunction in multiple sclerosis</i>	2014
<i>Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis</i>	2017
<i>Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review</i>	2021
<i>The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review</i>	2015
<i>Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives</i>	2015
<i>Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria</i>	2011
<i>A prospective, randomized, controlled study</i>	2015
<i>Symptom changes in multiple sclerosis following psychological interventions: a systematic review</i>	2014
<i>Effects of multidisciplinary rehabilitation on chronic fatigue in multiple sclerosis: a randomized controlled trial</i>	2014
<i>Multiple sclerosis: current treatment algorithms</i>	2011
<i>Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria</i>	2018



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESCLEROSE MÚLTIPLA - ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS E TERAPÉUTICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Fernando Akio Yamashita, Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho, Jucimar Milhomem Coêlho Sobrinho, Caio César Silva Rocha, Caio Breno Reis Pires, Gabriel Osaki Queiroz Urzedo, Cleidson de Moraes Silva

<i>reatment of multiple sclerosis—success from bench to bedside</i>	2019
<i>The prevalence of MS in the United States: a population-based estimate using health claims data</i>	2019
<i>MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis</i>	2021
<i>Brain and spinal cord MRI in multiple sclerosis: an update.</i>	2017
<i>Psychological factors associated with self-management in multiple sclerosis</i>	2020
<i>Optimizing treatment success in multiple sclerosis</i>	2016

Tabela 1: Caracterização dos estudos selecionados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia da Esclerose Múltipla (EM)

A EM é uma doença neurodegenerativa crônica que afeta predominantemente adultos jovens, comumente diagnosticada entre 20 e 40 anos de idade (Leray *et al.*, 2016). Estudos epidemiológicos recentes destacam um aumento na incidência e prevalência da EM em diversas regiões do mundo, evidenciando a importância de uma revisão atualizada sobre abordagens diagnósticas e terapêuticas (Wallin *et al.*, 2019).

Avanços no Diagnóstico

O diagnóstico precoce e preciso da EM é crucial para iniciar o tratamento adequado e retardar a progressão da doença. Avanços na neuroimagem, incluindo ressonância magnética (RM) e técnicas de imagem por espectroscopia, têm proporcionado uma melhor caracterização das lesões no sistema nervoso central, contribuindo para o diagnóstico diferencial e monitoramento da atividade da doença (Filippi *et al.*, 2016; Wattjes *et al.*, 2021).

A ressonância magnética (RM) é uma ferramenta essencial no diagnóstico da EM. Ela permite a visualização não apenas de lesões cerebrais e da medula espinhal, mas também a detecção de lesões subclínicas, que são indicativas de atividade inflamatória em estágios iniciais da doença (Filippi *et al.*, 2016). A espectroscopia por ressonância magnética (ERM) é uma técnica que permite a avaliação da composição química dos tecidos cerebrais. Ela fornece informações sobre os metabólitos cerebrais, como N-acetilaspártato (NAA), creatina (Cr) e colina (Cho), que podem estar alterados na EM. Essa técnica tem sido útil no diagnóstico diferencial de outras condições neurológicas e na identificação de biomarcadores específicos da EM (Brownlee *et al.*, 2017).

Outros avanços no diagnóstico da EM incluem a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), que pode fornecer informações adicionais no diagnóstico da EM, e os critérios diagnósticos revisados, como os critérios de McDonald, que incorporam informações clínicas, radiológicas e laboratoriais para estabelecer o diagnóstico de EM, permitindo uma abordagem mais abrangente e precisa (Filippi *et al.*,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESCLEROSE MÚLTIPLA - ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Fernando Akio Yamashita, Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho, Jucimar Milhomem
Coelho Sobrinho, Caio César Silva Rocha, Caio Breno Reis Pires, Gabriel Osaki Queiroz Urzedo, Cleidson de Moraes Silva

2016; Wattjes; Raab, 2017). Esses avanços têm possibilitado um diagnóstico mais precoce e preciso da EM o que é crucial para iniciar o tratamento adequado e retardar sua progressão. Eles têm revolucionado a prática clínica, proporcionando uma melhor compreensão da fisiopatologia da EM e abrindo novas oportunidades para intervenções terapêuticas direcionadas.

Terapias Convencionais e Novas Abordagens Terapêuticas

As terapias modificadoras da doença (TMDs) têm sido o principal pilar no tratamento da EM, visando modular a resposta imunológica e reduzir a progressão da doença. Agentes imunomoduladores, como interferons beta e acetato de glatirâmero, são amplamente utilizados e demonstraram eficácia na redução da taxa de surtos e na progressão da incapacidade em pacientes com EM recorrente-remitente (Cohen *et al.*, 2012). Os interferons beta, administrados por via subcutânea ou intramuscular, são uma das primeiras opções de tratamento para a EM, mostrando-se capazes de reduzir a frequência e a gravidade das exacerbações da doença, além de atrasar a progressão da incapacidade em longo prazo (Hauser *et al.*, 2017).

O acetato de glatirâmero, administrado por via subcutânea, é outro agente imunomodulador amplamente utilizado no tratamento da EM. Ele atua simulando antígenos mielínicos, desencadeando uma resposta imunológica anti-inflamatória que reduz a atividade da doença e retarda sua progressão (Mcginley; Goldschmidt; Rae-Grant, 2021). Além das terapias convencionais, novas abordagens terapêuticas estão em desenvolvimento para o tratamento da EM. Uma dessas abordagens envolve o uso de terapias baseadas em anticorpos monoclonais, que têm como alvo componentes específicos do sistema imunológico envolvidos na patogênese da doença.

O ocrelizumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20, demonstrou eficácia significativa na redução da atividade da doença e na progressão da incapacidade em pacientes com EM recorrente-remitente e EM primária progressiva, representando uma importante adição ao arsenal terapêutico disponível (Ziemssen *et al.*, 2016). Outras novas abordagens terapêuticas em desenvolvimento incluem terapias celulares, terapia genética, e agentes neuroprotetores e remielinizadores, que visam não apenas modular a resposta imunológica, mas também proteger os neurônios e promover a reparação do tecido nervoso danificado na EM. Essas novas abordagens terapêuticas representam uma esperança para os pacientes com EM, oferecendo potencialmente melhores resultados clínicos e uma abordagem mais abrangente e personalizada para o tratamento da doença.

Importância da Individualização do Tratamento

A individualização do tratamento na Esclerose Múltipla (EM) é uma abordagem crucial devido à sua natureza heterogênea, que varia amplamente entre os pacientes em termos de manifestações clínicas, progressão da doença e resposta ao tratamento. Considerar cuidadosamente as características individuais de cada paciente, incluindo aspectos clínicos, radiológicos e imunológicos, é fundamental para garantir a eficácia do tratamento e minimizar os riscos de efeitos adversos.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESCLEROSE MÚLTIPLA - ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS E TERAPÉUTICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Fernando Akio Yamashita, Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho, Jucimar Milhomem
Coelho Sobrinho, Caio César Silva Rocha, Caio Breno Reis Pires, Gabriel Osaki Queiroz Urzedo, Cleidson de Moraes Silva

Estudos de acompanhamento a longo prazo desempenham um papel essencial na identificação de fatores prognósticos e na previsão da resposta ao tratamento em pacientes com EM. O estudo MSBase, por exemplo, tem sido fundamental nesse aspecto, fornecendo dados importantes sobre a evolução da doença ao longo do tempo e ajudando a determinar quais pacientes podem se beneficiar mais de determinadas terapias (Kalincik *et al.*, 2015). A individualização do tratamento não se resume apenas à escolha da terapia farmacológica mais apropriada. Também envolve a consideração de outras modalidades de tratamento, como fisioterapia, terapia ocupacional, apoio psicológico e intervenções relacionadas ao estilo de vida.

Uma abordagem multidisciplinar, que envolve uma equipe de profissionais de saúde especializados, é frequentemente necessária para fornecer uma atenção abrangente e personalizada a cada paciente. Além disso, a individualização do tratamento na EM também pode envolver a adaptação do regime terapêutico ao longo do tempo, conforme a evolução da doença e as necessidades do paciente. Isso pode incluir ajustes na dosagem de medicamentos, a introdução de novas terapias conforme necessário e a descontinuação de tratamentos que não são mais eficazes ou que causam efeitos adversos significativos.

Necessidade de Pesquisa Contínua e Ensaios Clínicos

Apesar dos avanços significativos no diagnóstico e tratamento da EM, ainda há lacunas no conhecimento que requerem investigação adicional. Ensaios clínicos randomizados e controlados são essenciais para avaliar a eficácia e segurança de novas terapias, bem como para identificar biomarcadores prognósticos e preditivos (Thompson *et al.*, 2018). A pesquisa contínua é fundamental para melhorar o manejo da EM e oferecer melhores perspectivas aos pacientes. A pesquisa contínua e a realização de ensaios clínicos são cruciais para avançar no conhecimento e no tratamento da Esclerose Múltipla (EM).

Apesar dos avanços significativos alcançados até o momento, ainda existem importantes lacunas no entendimento da doença e na eficácia das abordagens terapêuticas disponíveis. Portanto, é fundamental continuar investigando para melhorar o manejo da EM e proporcionar melhores perspectivas aos pacientes. Os ensaios clínicos randomizados e controlados desempenham um papel fundamental na avaliação da eficácia e segurança de novas terapias para a EM. Esses estudos permitem uma avaliação precisa do impacto das intervenções terapêuticas, fornecendo evidências científicas robustas sobre sua eficácia e perfil de segurança. Além disso, eles ajudam a identificar potenciais efeitos adversos e a determinar a melhor forma de administrar as terapias (Goldenberg, 2010).

A pesquisa contínua também é crucial para preencher as lacunas no conhecimento sobre a EM. Isso inclui investigações para compreender melhor os mecanismos subjacentes da doença, identificar novos alvos terapêuticos e desenvolver abordagens mais eficazes para o diagnóstico, monitoramento e tratamento da doença. Além disso, a pesquisa pode levar à descoberta de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESCLEROSE MÚLTIPLA - ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS E TERAPÉUTICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Fernando Akio Yamashita, Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho, Jucimar Milhomem
Coelho Sobrinho, Caio César Silva Rocha, Caio Breno Reis Pires, Gabriel Osaki Queiroz Urzedo, Cleidson de Moraes Silva

biomarcadores prognósticos e preditivos, que são fundamentais para personalizar o tratamento e prever o curso da doença em pacientes individuais (Hauser; Cree, 2020).

A colaboração entre pesquisadores, profissionais de saúde, pacientes e organizações dedicadas à EM é essencial para impulsionar a pesquisa contínua e realizar ensaios clínicos bem-sucedidos. O compartilhamento de dados e a participação ativa em redes de pesquisa colaborativa podem acelerar a descoberta de novos conhecimentos e a tradução dessas descobertas em benefícios tangíveis para os pacientes. Além disso, o envolvimento dos pacientes nos processos de pesquisa pode garantir que as questões mais relevantes para eles sejam abordadas e que os resultados da pesquisa sejam aplicáveis na prática clínica (Thompson *et al.*, 2018).

Abordagem Multidisciplinar no Manejo da Esclerose Múltipla

A complexidade da EM demanda uma abordagem multidisciplinar, envolvendo neurologistas, enfermeiros especializados, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e psicólogos. A integração desses profissionais de saúde permite uma avaliação abrangente das necessidades do paciente e a implementação de estratégias de manejo holísticas, que visam não apenas controlar os sintomas, mas também promover a qualidade de vida e a independência funcional (Kalincik *et al.*, 2015). A abordagem multidisciplinar no manejo da Esclerose Múltipla (EM) é fundamental devido à sua complexidade e à variedade de sintomas e desafios que os pacientes enfrentam. Envolver diversos profissionais de saúde, como neurologistas, enfermeiros especializados, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e psicólogos, permite uma abordagem abrangente que aborda não apenas os aspectos físicos, mas também os emocionais e sociais da doença (Gallien *et al.*, 2014).

Os neurologistas desempenham um papel central na coordenação do cuidado e no acompanhamento da progressão da EM. Eles são responsáveis pelo diagnóstico preciso, prescrição de tratamentos moduladores da doença e monitoramento da evolução da doença ao longo do tempo. Além disso, eles trabalham em conjunto com outros profissionais de saúde para garantir uma abordagem integrada e personalizada para cada paciente (Papeix *et al.*, 2015). Os enfermeiros especializados desempenham um papel crucial no suporte direto aos pacientes com EM e suas famílias. Eles fornecem educação sobre a doença, administração de medicamentos, gerenciamento de sintomas e apoio emocional. Sua presença contínua e acesso direto aos pacientes é fundamental para garantir a adesão ao tratamento e o acompanhamento adequado da doença (Liberatore *et al.*, 2014). Os fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais desempenham um papel importante na reabilitação e na maximização da funcionalidade dos pacientes com EM. Eles ajudam a desenvolver programas de exercícios personalizados, treinamento de mobilidade, adaptações ambientais e estratégias para enfrentar as limitações físicas causadas pela doença. Essas intervenções visam melhorar a qualidade de vida e promover a independência funcional dos pacientes (Clavelou, 2013).

Os psicólogos desempenham um papel crucial no apoio emocional e no manejo do estresse, ansiedade, depressão e outras questões psicossociais associadas à EM. Eles oferecem suporte individualizado, terapia cognitivo-comportamental, técnicas de enfrentamento e estratégias para



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESCLEROSE MÚLTIPLA - ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS E TERAPÉUTICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Fernando Akio Yamashita, Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho, Jucimar Milhomem
Coelho Sobrinho, Caio César Silva Rocha, Caio Breno Reis Pires, Gabriel Osaki Queiroz Urzedo, Cleidson de Moraes Silva

melhorar o bem-estar psicológico dos pacientes. A saúde mental é uma parte integrante do cuidado global da EM e deve ser abordada de maneira holística (Rietberg *et al.*, 2014). Em conjunto, a colaboração entre esses profissionais de saúde permite uma abordagem abrangente e integrada para o manejo da EM. Ao trabalhar em equipe, eles podem avaliar as necessidades individuais de cada paciente e desenvolver planos de tratamento personalizados que visam não apenas controlar os sintomas da doença, mas também promover a qualidade de vida e a independência funcional a longo prazo (Kalincik *et al.*, 2015).

Impacto Psicossocial da Esclerose Múltipla

O impacto psicossocial da Esclerose Múltipla (EM) é uma área crucial a ser considerada no manejo abrangente da doença, pois vai além das manifestações físicas e pode ter repercussões significativas na qualidade de vida dos pacientes. Estudos têm consistentemente destacado a alta prevalência de problemas de saúde mental, como depressão, ansiedade e estresse, entre os indivíduos afetados pela EM (Feinstein *et al.*, 2014). A depressão é uma das comorbidades psiquiátricas mais comuns associadas à EM. Pesquisas indicam que a prevalência de depressão entre os pacientes com EM pode ser significativamente maior do que na população geral, com taxas variando de 20% a 50% (Marrie *et al.*, 2015). A depressão pode ser tanto uma resposta à carga emocional e física da doença quanto uma manifestação direta da própria patologia neurológica, sendo importante identificar e tratar adequadamente esse problema para melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Dennison, Moss-Morris; Chalder, 2009); Marrie *et al.*, 2015).

Além da depressão, a ansiedade é outra questão psicológica comum entre os pacientes com EM. A incerteza em relação ao curso da doença, o medo de deficiências futuras, preocupações financeiras e sociais, entre outros fatores, podem contribuir para níveis elevados de ansiedade (Pagnini *et al.*, 2014). A ansiedade pode afetar negativamente o funcionamento diário, a adesão ao tratamento e a tomada de decisões relacionadas à saúde, enfatizando a importância de intervenções específicas para esse aspecto psicossocial da EM (Wilski *et al.*, 2020). O estresse também é uma preocupação significativa para os pacientes com EM, pois lidar com os desafios físicos, emocionais e sociais da doença pode ser extremamente desgastante. O estresse crônico pode exacerbar os sintomas da EM impactar negativamente o sistema imunológico e aumentar o risco de recaídas e progressão da doença (Pagnini *et al.*, 2014).

Portanto, estratégias eficazes para gerenciar o estresse são essenciais para melhorar o bem-estar geral e a qualidade de vida dos pacientes com EM (Wilski *et al.*, 2020). Diante dessas considerações, a integração de intervenções psicossociais no manejo da EM é fundamental para abordar adequadamente os aspectos emocionais e sociais da doença. Isso pode incluir terapia cognitivo-comportamental, apoio psicológico individual ou em grupo, técnicas de relaxamento, *mindfulness* e educação para autogestão emocional (Wilski *et al.*, 2020). O tratamento holístico da EM deve, portanto, considerar não apenas os aspectos físicos da doença, mas também os impactos psicossociais para promover o bem-estar integral dos pacientes.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESCLEROSE MÚLTIPLA - ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Fernando Akio Yamashita, Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho, Jucimar Milhomem
Coelho Sobrinho, Caio César Silva Rocha, Caio Breno Reis Pires, Gabriel Osaki Queiroz Urzedo, Cleidson de Moraes Silva

Desafios no Tratamento de Formas Progressivas da Esclerose Múltipla

As formas progressivas da Esclerose Múltipla (EM), incluindo a EM primária progressiva (EMPP) e a EM secundária progressiva (EMSP), representam um desafio significativo no tratamento devido à sua natureza de progressão contínua da incapacidade. Enquanto as terapias modificadoras da doença (TMDs) têm mostrado eficácia em retardar a progressão da EM recorrente-remitente (EMRR), sua eficácia nessas formas progressivas é limitada, e há uma necessidade premente de desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes (Ontaneda *et al.*, 2020). Historicamente, o tratamento das formas progressivas da EM tem sido desafiador devido à falta de opções terapêuticas comprovadamente eficazes.

As terapias disponíveis até recentemente se concentravam principalmente em aliviar sintomas e proporcionar suporte, com poucos impactos na progressão da doença ou na prevenção de incapacidades a longo prazo (Lublin, 2014). Isso ressalta a necessidade urgente de identificar abordagens terapêuticas mais direcionadas e eficazes para esses subtipos de EM. No entanto, há uma luz de esperança no horizonte com o surgimento de novas abordagens terapêuticas em desenvolvimento. Entre elas estão as terapias neuroprotetoras, que visam proteger os neurônios contra danos e promover sua sobrevivência e função em um ambiente neuroinflamatório (Ontaneda *et al.*, 2020). Essas terapias têm o potencial de preservar a integridade estrutural do sistema nervoso central e, assim, retardar a progressão da incapacidade na EM progressiva. Além das terapias neuroprotetoras, as terapias remielinizadoras também estão sendo investigadas como uma abordagem promissora no tratamento da EM progressiva. Essas terapias visam restaurar a mielina danificada, promovendo a regeneração e reparo das fibras nervosas no sistema nervoso central (Ontaneda *et al.*, 2020).

Ao promover a remielinização, essas terapias têm o potencial de restaurar a função neuronal perdida e mitigar os sintomas e incapacidades associados à progressão da EM. No entanto, apesar dos avanços promissores, ainda há desafios significativos a serem superados no desenvolvimento e implementação dessas novas abordagens terapêuticas. A identificação de alvos terapêuticos precisos, a realização de ensaios clínicos robustos e a garantia da segurança e eficácia dessas terapias são áreas de pesquisa em andamento que requerem atenção contínua (Hauser *et al.*, 2017).

Importância da Adesão ao Tratamento

A adesão ao tratamento é um aspecto fundamental no manejo eficaz da Esclerose Múltipla (EM), pois está diretamente relacionada à eficácia terapêutica e aos resultados a longo prazo. No entanto, diversos estudos evidenciam que muitos pacientes enfrentam desafios significativos em manter uma adesão adequada ao tratamento da EM (Devonshire *et al.*, 2011). Um dos principais desafios enfrentados pelos pacientes é a presença de efeitos colaterais dos medicamentos. Muitos dos tratamentos para EM, especialmente as terapias modificadoras da doença (TMDs), podem estar associados a efeitos adversos que podem afetar a qualidade de vida do paciente e sua motivação para aderir ao tratamento (Río *et al.*, 2011). Além disso, a complexidade do regime terapêutico também pode representar uma barreira significativa para a adesão ao tratamento. Os pacientes com EM podem



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESCLEROSE MÚLTIPLA - ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Fernando Akio Yamashita, Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho, Jucimar Milhomem
Coelho Sobrinho, Caio César Silva Rocha, Caio Breno Reis Pires, Gabriel Osaki Queiroz Urzedo, Cleidson de Moraes Silva

precisar seguir múltiplas intervenções terapêuticas, incluindo medicamentos, terapias de reabilitação, mudanças no estilo de vida e monitoramento regular da doença. A sobrecarga de tarefas e a dificuldade de integrar essas intervenções à rotina diária podem prejudicar a adesão (Montalban *et al.*, 2017).

Outro fator que pode impactar a adesão ao tratamento é a falta de suporte adequado. Os pacientes com EM muitas vezes enfrentam desafios emocionais, sociais e financeiros relacionados à sua condição de saúde, o que pode dificultar o acesso ao cuidado e influenciar negativamente a adesão ao tratamento (Thompson *et al.*, 2018). Diante desses desafios, é essencial implementar estratégias para melhorar a adesão ao tratamento da EM. A educação do paciente desempenha um papel crucial, fornecendo informações detalhadas sobre a doença, os objetivos do tratamento, os benefícios e os possíveis efeitos colaterais dos medicamentos. O conhecimento empoderador pode ajudar os pacientes a tomar decisões informadas sobre sua saúde e a entender a importância da adesão ao tratamento (Evans *et al.*, 2017).

Além disso, o suporte psicológico é fundamental para ajudar os pacientes a lidarem com os desafios emocionais associados à EM e desenvolver estratégias de enfrentamento eficazes. A terapia cognitivo-comportamental, por exemplo, pode ajudar os pacientes a identificarem e superarem pensamentos negativos ou crenças que possam interferir na adesão ao tratamento (Mohr *et al.*, 2004). Simplificar o regime terapêutico também pode melhorar a adesão ao tratamento, reduzindo a carga de tratamento e tornando mais fácil para os pacientes seguir as recomendações de seus profissionais de saúde. Isso pode incluir o uso de terapias de administração menos frequentes, a combinação de medicamentos sempre que possível e o acesso a dispositivos de administração simplificados (Devonshire *et al.*, 2011).

Perspectivas Futuras e Promissoras na Pesquisa da Esclerose Múltipla

A pesquisa em Esclerose Múltipla (EM) continua a evoluir rapidamente, impulsionada por diversas linhas de investigação promissoras que visam melhorar o manejo e os resultados da doença. Uma área de destaque na pesquisa da EM é a identificação de novos alvos terapêuticos. Cientistas estão investigando vias imunológicas específicas e fatores de crescimento neural que podem desempenhar papéis cruciais na patogênese da EM (Bar-Or *et al.*, 2014). Esses novos alvos oferecem oportunidades para o desenvolvimento de tratamentos mais precisos e eficazes, direcionados aos mecanismos subjacentes da doença, com potencial para melhorar significativamente os resultados clínicos dos pacientes.

Além disso, a pesquisa está se concentrando no desenvolvimento de biomarcadores preditivos e prognósticos mais precisos. Biomarcadores são indicadores biológicos mensuráveis que podem fornecer informações sobre o diagnóstico, progressão e resposta ao tratamento da EM. Avanços nessa área podem permitir uma abordagem mais personalizada no tratamento da doença, possibilitando uma intervenção terapêutica precoce e direcionada com base nas características individuais de cada paciente (Bar-Or *et al.*, 2014). Outra frente de pesquisa promissora é a aplicação de tecnologias inovadoras, como terapias celulares e terapia gênica. Terapias celulares, que envolvem o uso de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESCLEROSE MÚLTIPLA - ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS E TERAPÉUTICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Fernando Akio Yamashita, Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho, Jucimar Milhomem
Coelho Sobrinho, Caio César Silva Rocha, Caio Breno Reis Pires, Gabriel Osaki Queiroz Urzedo, Cleidson de Moraes Silva

células-tronco ou células do sistema imunológico, têm o potencial de modular a resposta autoimune e promover a regeneração dos tecidos danificados no sistema nervoso central (Wattjes *et al.*, 2021).

Por sua vez, a terapia genética visa corrigir ou modular genes específicos envolvidos na patogênese da EM, abrindo caminho para abordagens terapêuticas altamente direcionadas e eficazes (Montalban *et al.*, 2017). Essas perspectivas futuras na pesquisa da EM oferecem uma fonte renovada de esperança para os pacientes e profissionais de saúde envolvidos no manejo da doença. Com a contínua evolução do conhecimento científico e o desenvolvimento de novas tecnologias, é possível vislumbrar um futuro em que o tratamento da EM seja mais eficaz, personalizado e capaz de proporcionar uma melhor qualidade de vida para os pacientes afetados pela doença.

CONSIDERAÇÕES

Ao longo dos últimos anos, avanços significativos têm sido alcançados no diagnóstico precoce da EM, com o desenvolvimento de técnicas de imagem mais sensíveis e biomarcadores potenciais para monitorar a atividade da doença. Além disso, novas terapias modificadoras da doença têm sido introduzidas, oferecendo opções de tratamento mais eficazes e com menos efeitos adversos para os pacientes. A individualização do tratamento, considerando as características clínicas e imunológicas de cada paciente, é fundamental para otimizar os resultados clínicos para reduzir o risco de complicações. Além disso, a integração de uma abordagem multidisciplinar, que envolve não apenas neurologistas, mas também enfermeiros, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e psicólogos, é essencial para fornecer uma atenção abrangente e holística aos pacientes com EM.

Embora muitos progressos tenham sido feitos, ainda existem lacunas no conhecimento que requerem pesquisa adicional. Ensaio clínicos randomizados e controlados são necessários para avaliar a eficácia e segurança de novas terapias, bem como identificar biomarcadores prognósticos e preditivos. A pesquisa contínua é fundamental para melhorar o manejo da EM e oferecer melhores perspectivas aos pacientes no futuro. Ao combinar avanços científicos com uma abordagem centrada no paciente, podemos esperar melhorar a qualidade de vida e os resultados clínicos dos indivíduos afetados por essa doença crônica e debilitante.

REFERÊNCIAS

BAR-OR, Amit *et al.* Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. **Drugs**, v. 74, p. 659-674, 2014.

BROWNLIE, Wallace J. *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. **The Lancet**, v. 389, n. 10076, p. 1336-1346, 2017.

CLAVELOU, Pierre. Can we optimize our teams? Multidisciplinary care for multiple sclerosis. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 13, n. sup 2, p. 39-44, 2013.

COHEN, Jeffrey A. *et al.* Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. **The Lancet**, v. 380, n. 9856, p. 1819-1828, 2012.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESCLEROSE MÚLTIPLA - ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS E TERAPÉUTICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Fernando Akio Yamashita, Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho, Jucimar Milhomem
Coelho Sobrinho, Caio César Silva Rocha, Caio Breno Reis Pires, Gabriel Osaki Queiroz Urzedo, Cleidson de Moraes Silva

COMABELLA, Manuel; MONTALBAN, Xavier. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 1, p. 113-126, 2014.

DENISON, Laura; MOSS-MORRIS, Rona; CHALDER, Trudie. A review of psychological correlates of adjustment in patients with multiple sclerosis. **Clinical psychology review**, v. 29, n. 2, p. 141-153, 2009.

DEVONSHIRE, V. *et al.* The Global Adherence Project (GAP): A multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. **European Journal of Neurology**, v. 18, n. 1, p. 69-77, 2011.

DOBSON, Ruth; GIOVANNONI, Gavin. Multiple sclerosis—a review. **European journal of neurology**, v. 26, n. 1, p. 27-40, 2019.

EVANS, Charity *et al.* Adherence to disease-modifying therapies for multiple sclerosis and subsequent hospitalizations. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 26, n. 6, p. 702-711, 2017.

FEINSTEIN, Anthony *et al.* The link between multiple sclerosis and depression. **Nature Reviews Neurology**, v. 10, n. 9, p. 507-517, 2014.

FILIPPI, M.; PREZIOSA, P.; ROCCA, M. A. Magnetic resonance outcome measures in multiple sclerosis trials: time to rethink? **Curr Opin Neurol.**, v. 29, n. 3, p. 254-259, 2016.

FILIPPI, Massimo *et al.* Magnetic resonance techniques in multiple sclerosis: the present and the future. **Archives of neurology**, v. 68, n. 12, p. 1514-1520, 2011.

FILIPPI, Massimo *et al.* MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 3, p. 292-303, 2016.

GALLIEN, Philippe *et al.* Multidisciplinary management of multiple sclerosis symptoms. **European Neurology**, v. 72, n. Suppl. 1, p. 20-25, 2014.

GIOVANNONI, Gavin *et al.* A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 5, p. 416-426, 2010.

GOLDENBERG, Marvin M. Multiple sclerosis review. **Pharmacy and therapeutics**, v. 37, n. 3, p. 175, 2012.

HAUSER, Stephen L. *et al.* Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 3, p. 221-234, 2017.

HAUSER, Stephen L.; CREE, Bruce AC. Treatment of multiple sclerosis: a review. **The American journal of medicine**, v. 133, n. 12, p. 1380-1390. e2, 2020.

KALINCIK, Tomas. Multiple sclerosis relapses: epidemiology, outcomes and management. A systematic review. **Neuroepidemiology**, v. 44, n. 4, p. 199-214, 2015.

LERAY, Emmanuelle *et al.* Epidemiology of multiple sclerosis. **Revue neurologique**, v. 172, n. 1, p. 3-13, 2016.

LIBERATORE, G. *et al.* Predictors of effectiveness of multidisciplinary rehabilitation treatment on motor dysfunction in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 20, n. 7, p. 862-870, 2014.

LUBLIN, Fred D. *et al.* Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. **Neurology**, v. 83, n. 3, p. 278-286, 2014.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ESCLEROSE MÚLTIPLA - ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS E TERAPÉUTICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Fernando Akio Yamashita, Júlia Lorena Lacerda Ferreira Pinho, Jucimar Milhomem
Coêlho Sobrinho, Caio César Silva Rocha, Caio Breno Reis Pires, Gabriel Osaki Queiroz Urzedo, Cleidson de Moraes Silva

MARRIE, Ruth Ann et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 21, n. 3, p. 305-317, 2015.

MCGINLEY, Marisa P.; GOLDSCHMIDT, Carolyn H.; RAE-GRANT, Alexander D. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review. **Jama**, v. 325, n. 8, p. 765-779, 2021.

MONTALBAN, Xavier et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 3, p. 209-220, 2017.

ONTANEDA, Daniel; FOX, Robert J.; CHATAWAY, Jeremy. Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 2, p. 208-223, 2015.

PAGNINI, Francesco et al. Symptom changes in multiple sclerosis following psychological interventions: a systematic review. **BMC neurology**, v. 14, n. 1, p. 1-9, 2014.

PAPEIX, Caroline et al. Evaluation of an integrated multidisciplinary approach in multiple sclerosis care: A prospective, randomized, controlled study. **Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical**, v. 1, p. 2055217315608864, 2015.

POLMAN, Chris H. *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. **Annals of neurology**, v. 69, n. 2, p. 292-302, 2011.

RIETBERG, Marc B. *et al.* Effects of multidisciplinary rehabilitation on chronic fatigue in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. **PloS one**, v. 9, n. 9, p. e107710, 2014.

RÍO, Jordi; COMABELLA, Manuel; MONTALBAN, Xavier. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. **Current opinion in neurology**, v. 24, n. 3, p. 230-237, 2011.

THOMPSON, Alan J. *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 2, p. 162-173, 2018.

TINTORE, Mar; VIDAL-JORDANA, Angela; SASTRE-GARRIGA, Jaume. Treatment of multiple sclerosis—success from bench to bedside. **Nature Reviews Neurology**, v. 15, n. 1, p. 53-58, 2019.

WALLIN, Mitchell T. et al. The prevalence of MS in the United States: a population-based estimate using health claims data. **Neurology**, v. 92, n. 10, p. e1029-e1040, 2019.

WATTJES, Mike P. *et al.* MAGNIMS—CMSC—NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 8, p. 653-670, 2021.

WATTJES, Mike P.; RAAB, Peter. Brain and spinal cord MRI in multiple sclerosis: an update. **Neurology International Open**, v. 1, n. 04, p. E294-E306, 2017

WILSKI, Maciej et al. Psychological factors associated with self-management in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, v. 142, n. 1, p. 50-57, 2020.

ZIEMSEN, Tjalf et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. **Journal of neurology**, v. 263, p. 1053-1065, 2016.