Neurologia
Edição VII
Diagnósticos, Tratamentos e Cirurgias

Capítulo 12

ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

GABRIEL LISBOA ASSUNÇÃO[1]
JÚLIA BEATRIZ DA SILVA FURTADO[1]
CAROLINA VESCOVI[1]
LAURA HOLZSCHUH MELCHIOR[1]
MYLENA WANOVICH ESTEVÃO[1]
THAIS SODER KAERCHER[1]
MARINA DA SILVA MARTINS[1]
MARIA CAROLINA JAEGER BECKEL[1]
PEDRO DICKIN WINK[1]
ANA CAROLINA DE OLIVEIRA KORB[1]
BRUNA DANYELLE DUARTE MACHADO[1]
THAIS JORDANA ASSUNÇÃO[2]
THOMÁS RANQUETAT ANDRADE[3]

[1]Discente - Medicina da Universidade de Santa Cruz do Sul
[2]Discente – Graduado em Medicina pela Universidade de Rio Verde
[3]Discente – Graduado em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Palavras-chave: *Multiple Sclerosis; Epidemiology; Risk Factors*

DOI 10.59290/978-65-6029-205-5.12

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença desmielinizante crônica que envolve o Sistema Nervoso Central (SNC), a qual se desenvolve devido à destruição da bainha de mielina dos neurônios, ocasionando uma deficiência na comdução motora. A fisiopatologia é análoga ao funcionamento de um fio elétrico danificado. Assim como o fio de cobre interno conduz a eletricidade e é protegido por uma camada isolante, os nervos do corpo humano são revestidos por uma substância chamada mielina, que oferece isolamento elétrico e proteção. Na EM, a mielina é danificada, deixando partes do nervo expostas, semelhantes a um fio elétrico com isolamento rompido. Isso causa "curto-circuitos" no sistema nervoso, resultando em falhas na comunicação entre o cérebro e o corpo.

A EM se divide, principalmente, em quatro tipos: a Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR), caracterizada por surtos da doença com duração, em geral, de uma semana; a Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP), caracterizada por déficit neurológico progressivo desde o início da doença; Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP), que aparenta, inicialmente, ser um caso remitente, evoluindo posteriormente para o ganho de sintomas de forma progressiva, e Esclerose Múltipla Progressiva-Recidivante (EMPR), a qual envolve uma progressão gradual de surtos da doença.

A EM ainda possui etiologia desconhecida, embora ainda estejam sendo realizados estudos acerca da possibilidade de envolvimento de fatores genéticos e ambientais em seu desenvolvimento.

A sintomatologia é dividida de acordo com os grupos de nervos que são principalmente afetados, podendo ser classificada em: sintomas sensoriais, caracterizado pela presença de dor, parestesia de membros, alterações de visão e disfunções sexuais; sintomas motores, cuja principal percepção é a dificuldade de movimentação; e, por fim, sintomas psicológicos e neurológicos, tais como depressão e dificuldades no controle das emoções.

Apesar de avanços no entendimento dos fatores genéticos e ambientais envolvidos com a patologia, a EM ainda não possui um tratamento específico, buscando-se amenizar, principalmente, os sintomas causados pela doença através da redução da atividade inflamatória e dos surtos da doença ao longo dos anos. Dessa maneira, a EM é considerada a principal causa não traumática de incapacidade em pessoas jovens e de meia-idade. Atualmente, a prevalência média de portadores da doença a nível global é de cerca de 33 casos por 100.000 habitantes. No Brasil, a Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM) estima que existam cerca de 40.000 brasileiros portadores (ABEM, 2024).

Tendo em vista que essa patologia permanece sendo um desafio para a sociedade devido ao relevante número de diagnósticos, o desconhecimento de sua etiologia e a quantidade limitada de tratamentos disponíveis, o presente estudo tem como objetivo principal realizar uma revisão bibliográfica relacionada à EM, sintetizando e analisando os conhecimentos disponíveis na literatura científica sobre a doença, incluindo aspectos como etiologia, fisiopatologia, diagnóstico, manifestações clínicas, tratamentos e avanços terapêuticos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada no período de Novembro - Dezembro de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed e Google Acadêmico. Foram utilizados os descritores*: multiple sclerosis*, *epidemiology* e *Central Nervous System Disease.*

Desta busca, foram encontrados 2747 artigos no PubMed e 16.500 no Google Acadêmico, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

A revisão buscou abordar os temas principais envolvendo a EM, sendo esses: definição, epidemiologia, apresentação clínica, tipos, fisiopatologia, sintomas, diagnóstico e tratamento. Foram selecionados artigos que se enquadram dentro desses tópicos. Os demais critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2001 a 2024 e que abordavam as temáticas anteriores propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

A seleção dos estudos para a revisão bibliográfica foi realizada dentro de um período específico de tempo, o que pode ter limitado o número de artigos incluídos. Após os critérios de seleção, restaram 10 artigos do PubMed e apenas 01 artigo do Google Acadêmico que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Ademais, foram usados 5 websites com as temáticas mais recentes sobre a EM.

Dando continuidade, os artigos foram lidos minuciosamente, destacando as principais informações relacionadas à EM. Os resultados foram apresentados em forma descritiva na seção de Resultados e Discussão, apresentados a seguir.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A EM é uma doença desmielinizante crônica do SNC. É a segunda causa mais comum de comprometimento neurológico em adultos jovens, ficando atrás apenas de traumas (ASCHERIO, 2013). A EM, por definição, apresenta tanto disseminação no espaço (com múltiplas lesões em diferentes áreas do cérebro) quanto no tempo (lesões que surgem em momentos distintos). Atualmente, a EM afeta cerca de 2,8 milhões de pessoas em todo o mundo. No Brasil, estima-se que cerca de 40 mil pessoas vivam com a doença (ABEM, 2024).

A EM é uma patologia de causa não totalmente estabelecida, mas sabe-se que interações entre o ambiente e os genes desempenham um papel importante em seu desenvolvimento. A influência genética é importantíssima na suscetibilidade da EM. O principal risco genético associado está no HLA-DRB 115 e/ou outros "loci" em forte desequilíbrio de ligação com esse alelo. Indivíduos heterozigotos para HLA-DRB115:01 têm uma razão de chances de EM superior a 3, enquanto os homozigotos têm uma razão de chances superior a 6, ainda que com o mecanismo desconhecido (DOBSON & GIOVANNONI, 2018). Além disso, alguns fatores ambientais estão associados à doença, como baixos níveis de vitamina D, tabagismo, obesidade, sendo o principal a infecção pelo vírus Epstein- Barr (ASCHERIO & MUNGER, 2010).

A EM pode ser classificada tanto pelas fases da doença quanto pelos tipos clínicos, que refletem o padrão de progressão e a forma como os sintomas se manifestam ao longo do tempo.

De acordo com as fases da doença, a EM pode ser dividida em fase inflamatória e fase neurodegenerativa. A fase inflamatória é caracterizada por um desenvolvimento de um processo inflamatório que afeta o SNC levando a desmielinização. Nesse estágio, os sintomas podem aparecer e regredir, sendo uma fase marcada por surtos e remissões. A fase neurodegenerativa leva a um dano neuronal, mesmo que o processo inflamatório esteja controlado. Nesse estágio, o comprometimento tende a ser progressivo, levando a perdas permanentes da função neurológica (STEINMAN, 2001).

De acordo com os tipos clínicos, a EM pode ser dividida em: forma recorrente-remitente (EMRR) que é a predominante, presente em 70-80% dos casos, caracterizando-se por sintomas neurológicos novos ou recorrentes, que duram de 24 a 48 horas e se desenvolvem ao longo de dias ou semanas. A progressiva primária (EMPP), que afeta 15-20% dos pacientes, apresenta uma deterioração gradual desde o início, sem surtos. Já a progressiva secundária (EMSP) ocorre após um curso inicial de EM recorrente-remitente, com declínio gradual, podendo ocorrer surtos, mas não são obrigatórios. A progressiva-recidivante (EMPR) envolve uma progressão gradual com surtos e afeta cerca de 5% dos pacientes. Além dessas, existem outras formas, como a síndrome isolada clinicamente, que é um único episódio de desmielinização inflamatória no SNC, a forma fulminante, caracterizada por múltiplos surtos e progressão rápida para incapacidade, e a benigna, que apresenta pouca incapacidade e surtos raros (TAFTI *et al.*; 2024).

A fisiopatologia da EM compreende a formação de placas no SNC, com desenvolvimento de um processo inflamatório, desmielinização, dano e perda axonal. Essas placas são localizadas no cérebro e na medula espinhal, predominantemente na substância branca, nervos ópticos, corpo caloso, pedúnculos cerebelares e áreas superficiais. Essas placas se manifestam em todas as formas da doença (EMPP, EMRR, EMSP), mas variam o comprometimento ao longo do tempo, refletindo padrões heterogêneos imunopatológicos entre os diferentes tipos da EM (DIGHRIRI *et al*., 2023).

Na EM (que é classificada como doença autoimune), células imunológicas autorreativas, incluindo linfócitos B e T, vão atravessar a barreira hematoencefálica e atacar o SNC. As células imunológicas auto reativas são eliminadas de forma sistemática no timo ou na medula óssea, por meio da tolerância central das células B. O processo normalmente é controlado por tolerância central e periférica, mas falhas na regulação das células T podem levar ao desenvolvimento da doença. Fatores genéticos e ambientais também influenciam a ativação dessas células autorreativas. As células T, como CD8+, CD4+ Th1 e Th17, e as citocinas interferon-gama, IL-17 e fatores estimuladores de colônias de granulócitos-macrófagos são citocinas produzidas pelas células T autorreativas que contribuem para a fisiopatologia da EM (DIGHRIRI *et al*., 2023).

A presença de imunoglobulinas oligoclonais (ou bandas oligoclonais) no líquor, produzidas de forma intratecal, é um significativo indicador diagnóstico da EM. As células B de memória clonadas, localizadas tanto no líquor quanto no cérebro, estão relacionadas à produção excessiva de anticorpos. Além disso, nas meninges dos pacientes com EM, observa-se infiltração inflamatória por células B, o que colabora para o agravamento das lesões corticais, da neurodegeneração e dos danos clínicos. Essas células B também podem funcionar como reservatórios para o vírus Epstein-Barr (EBV), que exerce influência na ativação de células T citotóxicas específicas (DIGHRIRI *et al*., 2023).

Além das células T e B, a microglia e macrófagos liberam citocinas inflamatórias como TNF-α e IL-1β, que podem induzir neurodegeneração por meio da morte celular, e também liberam glutamato, contribuindo para a excitotoxicidade. Essas células também produzem espécies reativas de oxigênio/nitrogênio, gerando estresse oxidativo e danos mitocondriais, o que agrava a neurodegeneração. Esses fatores combinados, incluindo a disfunção das células T e B, o papel do EBV e a atividade inflamatória das células da microglia e macrófagos, formam

um cenário complexo que impulsiona a progressão da esclerose múltipla (DIGHRIRI *et al*., 2023).

As manifestações clínicas da esclerose múltipla (EM) são diversas e variam entre os pacientes, refletindo a complexidade da doença. Muitas vezes, a EM se inicia com uma síndrome isolada clínica (CIS), que é um primeiro episódio neurológico que sugere a possibilidade de esclerose múltipla, mas que não atende a todos os critérios diagnósticos. Essa síndrome pode ser monossintomática, como a perda de visão devido à neurite óptica, ou polissintomática, envolvendo múltiplos sintomas, como fraqueza muscular, formigamento e alterações na coordenação. Os pacientes frequentemente relatam fadiga intensa e distúrbios cognitivos, como dificuldades de memória e concentração, são comuns (DOBSON & GIOVANNONI, 2018).

As características clínicas de um surto de EM dependem das áreas do cérebro ou da medula espinhal envolvidas, mas certos sintomas (sensoriais, fadiga) são particularmente prevalentes no início da doença. Outros sintomas (mobilidade, função da mão, fadiga, disfunção intestinal/bexiga, espasticidade) são progressivamente mais comuns com maior duração da doença (FOX *et al*., 2015).

O diagnóstico da EM é baseado em uma avaliação clínica detalhada, aliada a exames complementares. Exames como a Ressonância Magnética (RM), são fundamentais no diagnóstico, pois identificam lesões características da EM, como placas desmielinizantes. Em 2018, foram publicadas As Diretrizes Revisadas do Protocolo de Ressonância Magnética do Consórcio de Centros de Esclerose Múltipla para o Diagnóstico e Acompanhamento da Esclerose Múltipla, que descrevem a frequência e protocolos para realização da RM. Segundo as diretrizes, para avaliar a parte cerebral, a RM cerebral deve incluir sequências ponderadas por T1 e T2, sequência FLAIR (*Fluid-Attenuated Inversion Recovery*), sequência pós-contraste com gadolínio e sequência de difusão. Para avaliar a parte da medula espinhal, a RM deve incluir sequências sagitais e axiais ponderadas por T1 e T2, além de sequências STIR ou PSIR. A sequência pós-contraste pode ser utilizada em alguns casos para investigar lesões específicas (*COMPREHENSIVE MULTIPLE SCLEROSIS CENTER*, 2018).

O principal critério utilizado para diagnóstico é o de McDonald, que é baseado em aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos. Esse critério foi introduzido em 2001, tendo sido revisado várias vezes, sendo a última no ano de 2024 (ECTRIMS, 2024).

Segundo esse critério, o diagnóstico de esclerose múltipla pode ser feito se houver o cumprimento de qualquer uma dessas cinco categorias de critérios, dependendo de quantos ataques clínicos ocorreram:

- ≥ 2 ataques clínicos com ≥ 2 lesões com evidência clínica objetiva sem necessidade de dados adicionais.
- ≥ 2 ataques clínicos com 1 lesão com evidência clínica objetiva e uma história clínica sugestiva de lesão prévia sem necessidade de dados adicionais.
- ≥ 2 ataques clínicos com 1 lesão com evidência clínica objetiva e sem história clínica sugestiva de lesão prévia com disseminação no espaço evidente na RM.
- 1 ataque clínico (ou seja, síndrome clinicamente isolada) com ≥ 2 lesões com evidência clínica objetiva com disseminação no tempo evidente na RM ou demonstração de bandas oligoclonais específicas no LCR.

- 1 ataque clínico (ou seja, síndrome clinicamente isolada) com 1 lesão com evidência clínica objetiva com disseminação no espaço evidente na RM (GAILLARD *et al*., 2008).

Além disso, é possível diferenciar disseminação no tempo e disseminação no espaço.

Disseminação no Espaço

A disseminação no espaço requer ≥ 1 lesão hiperintensa em T2 (≥ 3 mm no eixo longo), sintomática e/ou assintomática, que seja característica da esclerose múltipla, em duas ou mais das seguintes quatro localizações: -Periventricular (≥ 1 lesão, a menos que o paciente tenha mais de 50 anos, caso em que é aconselhado procurar um número maior de lesões); -Cortical ou justacortical (≥ 1 lesão); -Infratentorial (≥ 1 lesão); -Medula espinhal (≥ 1 lesão).

Disseminação no Tempo

A disseminação no tempo pode ser estabelecida de duas maneiras: - uma nova lesão hiperintensa em T2 ou que realça com gadolínio quando comparada a uma RM de base anterior (independente do tempo); - presença simultânea de uma lesão que realça com gadolínio e uma lesão hiperintensa em T2 não realçante em qualquer uma das imagens de RM (*COMPREHENSIVE MULTIPLE SCLEROSIS CENTER*, 2018).

O tratamento da esclerose múltipla (EM) envolve terapias modificadoras da doença (TMDs), utilizadas para reduzir a inflamação e retardar a progressão da incapacidade, além de intervenções sintomáticas e medidas para controle de surtos (HAUSER *et al*., 2020).

As TMDs são classificadas em primeira, segunda e terceira linha, dependendo da gravidade da doença e da resposta terapêutica. Os medicamentos de primeira linha incluem as betainterferonas (IFN-β), que reduzem a migração de linfócitos para o sistema nervoso central (SNC) e modulam a expressão de citocinas inflamatórias, e o acetato de glatirâmer, que induz células T reguladoras e reduz a atividade de células T autorreativas (PCDT, 2023). Esses medicamentos têm perfis de segurança bem estabelecidos e são indicados principalmente para pacientes com EM remitente-recorrente (EMRR) de baixa ou moderada atividade. Outras opções de primeira linha incluem a teriflunomida, que inibe a proliferação de linfócitos por meio da inibição da síntese de pirimidinas, e o fumarato de dimetila, que reduz o estresse oxidativo ao ativar a via Nrf2 (HAUSER *et al*., 2020; PCDT, 2023).

Quando ocorre falha terapêutica ou alta atividade da doença, são indicados medicamentos de segunda linha, como o fingolimode, esse fármaco é um modulador do receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P), e o seu mecanismo de ação consiste em impedir a migração de linfócitos do tecido linfático para o SNC, reduzindo a atividade inflamatória (PCDT, 2023). Já os medicamentos de terceira linha, como o natalizumabe, são usados em casos mais graves. Este é um anticorpo monoclonal que bloqueia a interação entre integrinas e moléculas de adesão no endotélio, inibindo a entrada de linfócitos no SNC. Seu uso, no entanto, está associado ao risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) e exige monitoramento rigoroso (HAUSER *et al*., 2020). Outra opção para EMRR de alta atividade é o alentuzumabe, que depleta linfócitos T e B por meio de citotoxicidade dependente de anticorpos e complemento, sendo utilizado após falha ou contraindicação ao natalizumabe (PCDT, 2023).

Para surtos agudos, o tratamento consiste na administração de metilprednisolona intravenosa em altas doses (1 g/dia por 3 a 5 dias), reduzindo a inflamação e acelerando a recupera-

ção funcional. Em casos refratários, pode ser indicada a plasmaférese (HAUSER *et al*., 2020; PCDT, 2023).

Embora as terapias tenham ampliado as possibilidades de controle da EM, o manejo da neurodegeneração nas formas progressivas ainda é um desafio. O tratamento sintomático desempenha um papel essencial para aliviar manifestações como espasticidade, tratada com baclofeno ou toxina botulínica; fadiga, que pode responder à amantadina ou modafinil; e dor neuropática, frequentemente controlada com gabapentina ou antidepressivos tricíclicos. Essas intervenções ajudam a preservar a funcionalidade e a qualidade de vida dos pacientes portadores da doença. Ao mesmo tempo, estratégias experimentais, como o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, vêm sendo estudadas como opções para casos mais graves e refratários, embora ainda limitadas ao ambiente de pesquisa (HAUSER *et al*., 2020; PCDT, 2023).

CONCLUSÃO

A EM é uma condição desafiadora, que impacta consideravelmente na qualidade de vida dos pacientes devido à sua causa ainda desconhecida, à ampla variedade de sintomas e, principalmente, à ausência de cura definitiva para a enfermidade. Embora os avanços científicos tenham proporcionado uma compreensão maior sobre os fatores ambientais e genéticos relacionados à doença, os tratamentos disponíveis têm como principal objetivo o manejo dos sintomas e a redução da atividade inflamatória.

Ao observar o grande número de casos diagnosticados e a elevada taxa de incapacidade causada em indivíduos jovens e de meia-idade, torna-se incoerente continuar investindo em pesquisas que se aprofundem somente nos mecanismos da doença sem desenvolver novas abordagens terapêuticas, mostrando a necessidade de maiores investimentos para este fim. Por isso, avanços no entendimento da fisiopatologia e na identificação de fatores de risco com o objetivo de melhorar o manejo clínico são essenciais. Contudo, apesar dos tratamentos imunomoduladores e imunossupressores reduzirem os surtos e a progressão dos sintomas, a complexidade de resposta aos tratamentos e os altos custos envolvidos, limitam o acesso para muitos pacientes.

Ademais, estudos como este, voltados à revisão da literatura, são essenciais para selecionar e analisar informações que contribuem para a evolução do manejo clínico da doença como também na busca por melhores perspectivas de vida para os portadores de EM. Ainda, um diagnóstico precoce, estratégias de reabilitação e acompanhamento psicológico são fundamentais para minimizar os impactos negativos da doença na vida individual e social dos pacientes.

Sendo assim, a EM além de ser um problema médico, também se torna um desafio multidimensional, que envolve um trabalho integrado entre pesquisadores, profissionais da saúde, formuladores de políticas públicas e a sociedade como um todo, na busca por soluções que promovam maior acessibilidade aos tratamentos, avanços terapêuticos e principalmente o bem-estar dos portadores dessa condição crônica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASCHERIO, A. Environmental Factors in Multiple Sclerosis. Expert Rev Neurother, v. 13(12 Suppl), p. 3-9, 2013.

ASCHERIO, A.; MUNGER, KL. Epstein-barr Virus Infection and Multiple Sclerosis: A Review. Journal of Neuroimmune Pharmacology, v. 5(3), p. 271-277, 2010.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA (ABEM). O que é Esclerose Múltipla? Associação Brasileira de Esclerose Múltipla, 2016. Disponível em: http://abem.org.br/esclerose/o-que-e-esclerose-multipla/. Acesso em: 7 jan. 2025.

BRASIL. Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Diário Oficial da União, Brasília, DF, n. 84, 6 mai. 2015. Seção 1, p. 40.

COMINI-FROTA, ER.; VASCONCELOS, CCF.; MENDES, MF. Guideline for Multiple Sclerosis Treatment in Brazil: Consensus from the Neuroimmunology Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 75, n. 1, p. 57-65, jan. 2017.

DA SILVA, ML. Esclerose Múltipla. Associação Dr. Manuel Luciano da Silva - Instituição Cultural sem fins lucrativos e Estatuto de Utilidade Pública, [s. l.], 2021. Disponível em: https://lucianodasilva.com/consultas/textos/121109-ConsultasMedicas-Esclerose.pdf. Acesso em: 7 jan. 2025.

DAGHIR, IM. *et al*. An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. Cureus, vol. 15, 2023.

DOBSON, R.; GIOVANNONI, G. Multiple Sclerosis - A Review. European Journal of Neurology, v. 26(1), p. 27-40, 2019.

FORD, H. Clinical Presentation and Diagnosis of Multiple Sclerosis. Clinical Medicine (London), v. 20(4), p. 380-383, 2020.

FOX, RJ. *et al*. Prevalence of Multiple Sclerosis Symptoms Across Lifespan: Data from the NARCOMS Registry. Neurodegener Disease Management and measurement, v. 5(6 Suppl), p. 3-10, 2015.

GAILLARD. F.; SCHMIDT, R., SHARMA, R., *et al*. Multiple Sclerosis. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 12 Jan 2025)

HAUSER, SL.; CREE, BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. American Journal of Medicine, v. 133(12), p. 1380-1390, 2020.

KOCH-HENRIKSEN, N.; SØRENSEN, PS. The Changing Demographic Pattern of Multiple Sclerosis Epidemiology. Lancet Neurology, v. 9(5), p. 530-532, 2010.

MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION OF AMERICA (MSAA). Disponível em: https://mymsaa.org/. Acesso em: 7 jan. 2025.

MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-up of Multiple Sclerosis. 2018. Disponível em: https://cmscscholar.org/wp-content/uploads/2018/06/MRI_Protocol_and_Guidelines_2018.pdf. Acesso em: 7 jan. 2025.

STEINMAN, L. Multiple Sclerosis: A Two-stage Disease. Nature Immunology, v. 2(9), p. 762-764, 2001.

TAFTI, D.; EHSAN, M.; XIXIS, KL. Multiple Sclerosis. StatPearls [Internet], StatPearls Publishing, 2024.