
TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

Débora Sales de Oliveira Felix Santos¹⁰
Rosália Hernandes Fernandes Vivan¹¹

RESUMO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune de etiologia multifatorial que afeta o sistema nervoso central (SNC), especificamente a proteína básica de mielina provocando inflamação e destruição do isolamento dos axônios. A desmielinização resulta na perda das informações enviadas e recebidas pelo cérebro, provocando sintomas motores, sensitivos e psicológicos, que prejudicam o paciente ao longo do tempo. Os tratamentos minimizam as manifestações físicas, porém não evitam a progressão da doença. Novas perspectivas de tratamento como a hiperdosagem de vitamina D estão sendo analisadas, porém os estudos sobre seu efeito estão em desenvolvimento.

PALAVRAS-CHAVE: Autoimune. Desmielinização. Esclerose Múltipla. Tratamento. Vitamina D.

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of multifactorial etiology that affects the central nervous system (CNS), specifically the myelin basic protein causing inflammation and destruction of the axon isolation. Demyelination results in the lost of the information sent and received by the brain, causing motor symptoms, sensory and psychological, that affects the patient over time. The treatments decrease physical manifestations, but they don't prevent disease progression. New perspectives for the treatment as Vitamin D overdose are being analyzed, but studies about this effect, are underway yet.

KEYWORDS: Autoimmune. Demyelination. D Vitamin. Multiple Sclerosis. Treatment.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune que afeta mais de 2 milhões de pessoas em todo o mundo, possui etiologia multifatorial, sendo mais frequente em mulheres, com predominância em regiões com clima frio. (ABEM, 2013; EBERS, 2008). Atinge o sistema nervoso central (SNC) provocando inflamação e destruição da barreira de isolamento dos axônios, a bainha de mielina, resultando em sintomas motores, sensitivos e psicológicos. (SILVA & SILVA, 2014; SMOLDERS et al, 2009; ALVES *et al.*, 2015).

A degeneração ocorre inicialmente nos nervos ópticos (neurite óptica) acometendo entre 40% a 80% dos portadores de EM. Lesões frequentes são encontradas na substância branca periventricular, hemisférios e tronco cerebral. (BORGES *et al.*, 2012).

O diagnóstico envolve exames clínicos, laboratoriais e de imagens (BRASIL, 2015).

No tratamento são utilizados imunossuppressores, moduladores de resposta imunológica, anti-inflamatórios, anticorpos monoclonais e outros medicamentos que auxiliam na minimização dos sintomas durante períodos de surtos. (SILVA & SILVA, 2014). Novas perspectivas de tratamento estão sendo estudadas, como a hiperdosagem de Vitamina D (VD); sua falta no organismo está relacionada com a atividade da EM e outras doenças de origem autoimune (MARQUES *et al.*, 2010; SUNDQVIST *et al.*, 2010).

10 Farmacêutica, Centro Universitário Filadelfia – UniFil.

11 Farmacêutica, Mestre em Patologia Experimental, Docente do curso de farmácia do Centro Universitário Filadelfia - UniFil.

Fatores desencadeantes da doença

Ambientais: A distribuição geográfica da prevalência da EM sugere que fatores ambientais como falta de exposição solar, estão relacionados com o surgimento da doença, uma vez que regiões mais frias possuem mais casos de EM do que em regiões de clima tropical (EBERS, 2008).

Genéticos: O maior fator elucidado até o momento é o envolvimento do antígeno leucocitário humano (HLA), sendo predominante o alelo DQB1*0602 em portadores da doença. (GOUVEIA *et al.*, 2010).

Patogenia

Há migração de linfócitos T (LT) e macrófagos através da barreira hematoencefálica, liberando produtos citotóxicos como óxido nítrico, citocinas e radicais livres. Com a exposição axonal há produção de anticorpos pelos linfócitos B (LB) que realizam o reconhecimento de vários componentes proteicos da mielina: proteína básica da mielina (PBM); proteína lipoproteica (PLP) encontradas somente no SNC; glicoproteína de oligodendrócitos da mielina (MOG); glicoproteína associada com a mielina (MAG), fosfodiesterase dos nucleótidos cíclicos (CNPase); proteína básica oligodendrocítica associada à mielina (MOBP); glicoproteína específica oligodendrocítica (OSP); entre outros componentes, que sofrem destruição progressiva resultando na desmielinização e prejudicando a condução nervosa (PENDER & GREER, 2007).

68

Diagnóstico

Os exames preconizados pela Portaria 391 de 5 de Maio de 2015 são:

Anti HIV e VDRL: Vírus como HIV e infecções como sífilis, podem causar uma encefalopatia que apresentam imagens na ressonância magnética (RM) semelhantes às lesões da EM.

Dosagem sérica de vitamina B12: A deficiência de B12 pode provocar desmielinização difusa da coluna medular posterior e lateral, resultando em sintomas neurológicos (GREENBERG, AMINOFF & SIMON, 2014).

Pesquisa de proteínas e imunoglobulinas G (IgG) totais no LCR: Achados de mais 40% de IgG total no LCR indicam falhas na barreira hematoencefálica com possíveis lesões relacionadas à EM (SILVA & SILVA, 2014).

Ressonância magnética (RM): Verifica a existência de lesões cerebrais e medulares ovaladas localizadas preferencialmente na região cervical, com eixo perpendicular mais evidente no corpo caloso, com aproximadamente 3mm de extensão, denominados “Dedos de Dawson” demonstrados na figura 1, lesões características da EM. Apresenta alterações conformacionais ao redor das veias medulares em decorrência da atividade inflamatória local (BIENES, OLIVEIRA & BICHUETTI, 2014; GONÇALVES *et al.*, 2011).

R
E
V
I
S
T
A

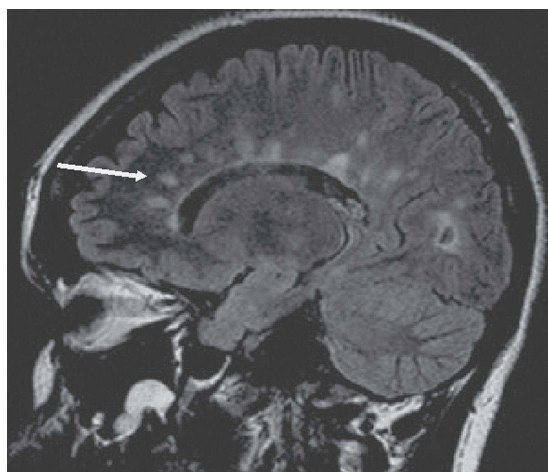


Figura 1 - Imagem FLAIR no plano sagital demonstrando “dedos de Dawson”

Fonte: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842011000200013&lng=en&nrm=iso

Os resultados são analisados através do método adotado mundialmente para diagnóstico de EM, critérios *McDonald* demonstrado no quadro 1, podendo assim, estabelecer o diagnóstico da doença (SILVA & SILVA, 2014).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	DADOS ADICIONAIS NECESSÁRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE EM
A) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 2 ou mais lesões	Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de EM à RM.
B) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com critérios de Barkhoff (presença de pelo menos 3 das 4 características a seguir: (a) pelo menos 1 lesão impregnada pelo gadolínio ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2; (b) pelo menos 3 lesões periventriculares); (c) pelo menos 1 lesão justacortical; (d) pelo menos 1 lesão infratentorial); OU RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais ao exame do líquido; OU Aguardar novo surto
C) 1 surto mais evidência clínica de 2 lesões	Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU Aguardar novo surto.
D) 1 surto mais evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com Critérios de Barkhoff ou RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais no exame do líquido E Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU Aguardar novo surto

Fonte: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/maio/06/PCDT-Esclerose-Multipla-06-05-2015.pdf>

Evolução Clínica

As manifestações clínicas da doença são atribuídas ao aparecimento das lesões durante os períodos de surtos. Após as lesões iniciais, denominados Síndrome Clinicamente Isolada (SCI), a doença segue em formas distintas:

Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR) acomete 85% dos pacientes. Define-se por exacerbações de sintomas decorrentes de desmielinização, prolongando-se de dias até semanas com posterior remissão da doença, podendo ou não deixar sequelas. Os sintomas mais comuns são: fadiga, incoordenação motora, sensação de “formigamento” de membros, turvação visual (neurite óptica) (SILVA & SILVA, 2014).

Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP) resulta no acúmulo de sintomas, levando à incapacitação progressiva independentemente de surtos. (ALVES *et al.*, 2015).

Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP) sendo uma evolução de pacientes com EMRR não submetidos ao tratamento, provocando acúmulo de sequelas com piora lenta e progressiva de sintomas (ALVES *et al.*, 2015).

Tratamento

O tratamento é realizado com imunomoduladores, anti-inflamatórios, imunossuppressores e outros medicamentos coadjuvantes ao tratamento para minimizar os sintomas relacionados ao avanço da doença. A tabela abaixo demonstra a forma de administração, posologia e eficácia os medicamentos empregados na terapêutica da doença.

Quadro 2 – Esquema de tratamento para portadores de EM.

MEDICAMENTO	CLASSE	PATOLOGIA NA EM	DOSAGEM	VIA ADM	FREQUENCIA ADM	EFICÁCIA
INF- β 1a ¹	Imunomodulador	EMRR, EMSP	22 mcg E 44 mcg	SC	3 vezes por semana	REDUZ FREQUENCIA DE RELAPSOS
			30 mcg	IM	1 vez por semana	
INF- β 1b ¹			300 mcg	SC	A cada 2 dias	
Acetato de Glatirâmer ¹	Imunomodulador	EMRR	20 mg	SC	1 vez ao dia	REDUZ FREQUENCIA DE RELAPSOS
Azatioprina ¹	Imunossupressor	EMRR	2MG/KG	ORAL	1 vez ao dia	Reduz em até 20% a frequência de surtos ²
Metilprednisona	Antiinflamatório	EMRR, EMSP	1G	IV	1 vez ao dia por 5 dias	Minimiza lesões durante os surtos
Natalizumabe	Anticorpo monoclonal	EMRR, EMSP sem eficácia com o uso de outros medicamentos	300mg	IV	1 vez ao mês	Reduz frequência de surtos em ate 92%

70

REVISTA

Betainterferonas

Antagoniza os efeitos do interferon gama (INF- γ), responsável pelo aumento das lesões na bainha de mielina através da expressão de MHC de classe II na superfície de macrófagos e oligodendrócitos ligando-se aos receptores de membranas celulares ativando duas cinases de tirosina citoplasmáticas através da indução da fosforilação, diminuindo a expressão de MHC classe II e moléculas de adesão nos LT (CAM-1, VLA-4 E VCAM-1) e alterando a permeabilidade da barreira hematoencefálica (PEAKMAN & VERGANI, 2011). (TSANEV & IVANOV, 2010).

Sintomas de gripe e dor no local da aplicação são relatados após a administração. Pacientes diagnosticados com depressão devem ser rigorosamente monitorados durante o tratamento com INF- β , pois sua utilização induz a piora da depressão (ROSA *et al.*, 2011).

Acetato de Glatirâmer

Sua eficácia é comprovada apenas em portadores de EMRR. Realiza a expansão de células Th2-específicas realizando a imunomodulação, reduz a taxa de surtos deslocando a proteína básica de mielina (PBM) ligada em moléculas de MHC, minimizando novas lesões (HAUSER & JOSEPHSON, 2015).

Reações cutâneas são comuns com a administração do AG, sensação de aperto precordial, cefaléia e calafrios foram relatados em casos isolados, porém de curta duração (BRUNTON *et al.*, 2015).

Azatioprina

Realiza a inibição da síntese original das purinas, inibindo a proliferação celular, comprometendo funções dos linfócitos no processo autoimune da doença (BRUNTON *et al.*, 2015).

Há o aumento da susceptibilidade a infecções (principalmente pelos vírus da varicela e do herpes-zoster), hepatotoxicidade, alopecia, efeitos tóxicos gastrointestinais, pancreatite e aumento do risco de neoplasia após um período de 5 a 10 anos de terapia (BRUNTON *et al.*, 2015).

Metilprednisolona

Possui ação anti-inflamatória, eficaz na redução de lesões na bainha de mielina, utilizado apenas para tratamento de surtos (BRASIL, 2015).

Efeitos colaterais frequentes: resistência à insulina pela alteração de metabolismo de hidratos de carbono; obesidade centrípeta; retenção de líquidos, formação de catarata e osteoporose (KAMINSKY, 2014).

Natalizumabe

É um anticorpo monoclonal que atua como inibidor da adesão de leucócitos à célula vascular (VCAM) através da ligação à subunidade $\alpha 4$ da integrina $\alpha 4\beta 1$, minimizando a

migração de leucócitos para o SNC, reduz a incidência de surtos em até 68% e o número de lesões ativas em 92%. (DE SÁ, 2014)

É administrado somente para os pacientes que atendem os critérios do protocolo estabelecido pelo anexo da Portaria nº 391 de 5 de Maio de 2015: Falha terapêutica com glatirâmer e betainterferona anteriormente; ausência de tratamento com imunomodulador por pelo menos 45 dias ou azatioprina por 3 meses; Ausência de doenças graves como: micose sistêmica nos últimos 6 meses e herpes nos últimos 3 meses, infecção por HIV, últimos 3 meses ou infecção atual ativa; tuberculose e devem apresentar ao hemograma neutrófilos acima de 1.500/mm³ e linfócitos acima de 1.000/mm³.

Casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), uma infecção oportunista de curso evolutivo, rápido e fatal que atinge pacientes imunocomprometidos, decorrente da reativação do vírus *John Cunningham* (JC), ocasionando desmielinização progressiva, foram associados à sua utilização em uso concomitante ao INF- β (DE SÁ, 2014; TAVARES *et al.*, 2012).

Tratamento de suporte

Fadiga

A amantadina é utilizada na EM devido ao seu mecanismo de ação, atuando como estimulante do SNC proporcionando o aumento de beta-endorfinas e catecolaminas, melhorando a sensação de bem-estar, prolonga o potencial de ação do impulso elétrico e o bloqueio do canal de potássio, fazendo com que a propagação do impulso nervoso entre o SNC e o músculo seja mais eficaz. A dosagem recomendada é de 20 a 30 mg/dia. (MASTERS, TREVOR & KATZUNG, 2014; RANG, DALE & RITTER, 2012)

Efeitos colaterais como parestesia, convulsões, encefalopatia aguda e confusão mental foram evidenciados em 20% dos pacientes (MACHADO, 2012).

Disfunções vesicais

O cloridrato de oxibutinina é um medicamento anticolinesterásico de primeira linha para tratamento de bexiga hiperativa, reduzindo em até 50% os sintomas. Sua eficácia é relacionada à inibição dos receptores muscarínicos de acetilcolina, impedindo temporariamente sua ação sobre a musculatura lisa, reduzindo o número de contrações do músculo dextror da bexiga e retardando o desejo inicial de urinar (TOY, SUAREZ & LIU, 2015).

Neuralgia do trigêmeo

A neuralgia do trigêmeo é frequentemente relatada em pacientes com EM, provocada pela desmielinização do nervo trigêmeo localizado na face, levando à hipersensibilidade a estímulos de dor (OLIVEIRA *et al.*, 2009).

O mecanismo de ação está relacionado ao bloqueio de canais iônicos, estabilizando as membranas, inibindo descarga neuronal repetitiva e reduzindo a propagação sináptica dos impulsos nervosos, diminuindo a intensidade da dor (MASTERS, TREVOR & KATZUNG, 2014).

Os efeitos colaterais mais frequentes são: náuseas, vômitos, sonolência, dor de cabeça, ataxia. Distúrbios hepáticos também são relatados porém com menor incidência (NETO, 2009).

Novas perspectivas de tratamento: Hiperdosagem de Vitamina D

A vitamina D regula e desempenha suas funções biológicas através de receptores de vitamina D (RVD), que controlam a transcrição do DNA em RNA. No sistema imunológico a VD atua na regulação e diferenciação de células como, linfócitos (T E B), monócitos macrófagos, células dendríticas, além de apresentar atividade de produção de citocinas como inibição das ações do INF- γ (MARQUES *et al.*, 2010).

Em uma pesquisa genética realizada por *Emilie Sundqvist* e colaboradores em 2010 com portadores de EM, evidenciaram que 95% dos portadores de EM possuem um desequilíbrio no cromossomo CYP27B1, responsável pela conversão da molécula inativa da VD em sua forma ativa. Um dos genes regulados pela VD é o HLA de classe II, onde o RVD é expresso em maior quantidade em HLA-DRB1, gene de risco mais importante para a EM. (SUNDQVIST *et al.*, 2010).

Considera-se que, para cada 100 UI de vitamina D ingerida, a concentração sérica de 25(OH)D aumenta aproximadamente de 0,6 a 1 ng/mL., reduzindo o risco de EM em até 19% (KULIE *et al.*, 2009; LICHTENSTEINA *et al.*, 2013; MARSHALL *et al.*, 2013).

Pedrosa e Castro (2005) evidenciaram em um estudo que o cálcio necessário para a contração muscular rápida é dependente de níveis adequados de VD. Em pacientes com níveis insuficientes, o tempo de contração muscular é mais lento do que em pacientes com níveis ideais, resultando em uma fadiga intensa em pacientes que possuem níveis baixos de VD.

Na Finlândia, um estudo clínico evidenciou que pacientes com EM que realizam o tratamento convencional associado com uma superdosagem de VD, cerca de 20.000 UI/semana, demonstraram uma redução significativa das lesões em comparação aos pacientes que utilizaram somente o tratamento convencional com betainterferona (BRUM *et al.*, 2014).

A VD está diretamente ligada à concentração de cálcio circulante no organismo, sua hiperdosagem pode causar efeitos colaterais como náusea e vômito, anorexia, dor abdominal, obstipação; polidipsia, poliúria e a longo prazo, nefrolitíase, nefrocalcinose, diabetes insipidus nefrogênico, nefrite intersticial crônica, insuficiência renal aguda e crônica. Portanto, os níveis séricos de VD devem ser monitorados com este tratamento (BRUM *et al.*, 2014).

CONCLUSÕES

A Esclerose Múltipla (EM) é uma das principais doenças desmielinizantes do SNC, que leva a neurodegeneração e incapacitação com a progressão da doença. Os tratamentos disponíveis baseiam-se na redução dos surtos e sintomas, porém possuem eficácia comprovada somente em pacientes diagnosticados com EMSP ou EMRR, outros medicamentos auxiliam na redução da inflamação e o processo autoimune da doença,

porém sem muita eficácia. O Natalizumabe reduz o número de surtos em até 68% e o número de lesões ativas em 92%, porém pelos riscos elevados de sua utilização, apenas pacientes que apresentam falhas no tratamento com betainterferonas e Acetato de Glatirâmer, são incluídos no tratamento.

Outros métodos de tratamento são alvos de estudos como a hiperdosagem de vitamina D, pela sua relação de baixos níveis de VD em pacientes com EM e o envolvimento do desequilíbrio no cromossomo CYP27B1, gene que realiza a ativação da molécula de VD, foi evidenciado em 95% dos pacientes estudados.

A associação do tratamento convencional e a hiperdosagem de VD demonstra uma redução das lesões em comparação ao tratamento isolado com betainterferona. Sua ação é eficaz na imunomodulação e na progressão da doença, assim como nos sintomas principais, porém estudos de seus efeitos em longo prazo ainda estão em andamento, portanto, pacientes submetidos ao tratamento com hiperdosagem de VD devem ser cuidadosamente monitorados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, B., ANGELONI, R., AZZALIS, L., PEREIRA, E., PERAZZO, F., ROSA, P. C., ... & FONSECA, F. Esclerose múltipla: revisão dos principais tratamentos da doença. Saúde e meio ambiente: **Revista interdisciplinar**, v.3, n.2, p.19-34. 2015 Disponível em: <http://www.periodicos.unc.br/index.php/sma/article/view/542> - Acesso em 11 de Jul. 2015

BIENES, G.; OLIVEIRA, E. M. L.; BICHUETTI, D. B. Esclerose múltipla. **RBM Rev. Bras. Med.**, v. 71, n. 12, 2014. S0034-72642014016500005 Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=5957 - Acesso em: 11 de Jul. 2015

74 BORGES, M. R., BASILIO-DE-OLIVEIRA, C. A., CHIMELLI, L. M. C., VASCONCELOS, C. C. F., & ALVARENGA, R. M. P. O legado dos exames post-mortem para o estudo da relação entre forma clínica e substrato patológico na esclerose múltipla. Uma revisão sobre a anatomopatologia da doença. **Rev. Bras. Neurol.**, v. 48, n. 4, p. 7-13, 2012. – Disponível em <http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2012/v48n4/a3346.pdf> - Acesso em 30 de dez. 2014.

BRASIL, **PORTARIA Nº 391**, DE 5 DE MAIO DE 2015. Disponível em: http://www.saude.ba.gov.br/portalcib/images/arquivos/Portarias/2015/05_maio/PT_SAS_N_391_05.05.2015.pdf - Acesso em: 26 de Jun. 2015

BRUM, D. G., COMINI-FROTA, E. R., VASCONCELOS, C. C. F., & DIAS-TOSTA, E. Suplementação e uso terapêutico de vitamina D nos pacientes com esclerose múltipla: Consenso do Departamento Científico de Neuroimunologia da **Academia Brasileira de Neurologia**. v. 72, n. 2, p. 152-156. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2014000200152&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 29 de dez. 2014. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20130252>.

BRUNTON, L. L., PARKER, K. L., BLUMENTHAL, D. K., & BUXTON, I. L. **Goodman & Gilman: Manual de Farmacologia e Terapêutica**. Ed. 2. McGraw Hill Brasil. 2015 cap. 35.

DE SÁ, J. Regarding the *Article: "Multiple Sclerosis Treatment with Natalizumab: Analysis of a Hospital-Based Cohort"*. **Acta Médica Portuguesa**, v. 27, n. 4, p. 409-410, 2014. ISSN:0870-399X e-ISSN: 1646-0758 Disponível em: <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/5743/4034>. Acesso em 12 de Jul. de 2015

EBERS, G. C. Environmental factors and multiple sclerosis. **The Lancet Neurology**, v. 7, n. 3, p. 268-277, 2008. – Disponível em <http://www.msforum.net/Site/ViewPDF/ViewResource.aspx?resourceID=2080E4877EB149C28E0DB4DA6A61E800> – Acesso em 30 de dez. 2014.

- GONÇALVES, F. G., BARRA, F. R., MATOS, V. D. L., JOVEM, C. L., DO AMARAL, L. L. F., & DELCARPIO-O'DONOVAN, R. Sinais em neurorradiologia-Parte 1. **Radiol. Bras.**, v.44, p.123-8. 2011 Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842011000200013&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 11 de Jul. 2015 <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-39842011000200013>.
- GOUVEIA, S. et al. Síndrome poliglandular autoimune tipo 2: caracterização clínico-laboratorial e recomendações de abordagem e seguimento. **Rev Port End Diab Metab**, v. 2, p. 69-82, 2010. Disponível em: http://www.spedm.org/media/7-Pratica_Clinica-SPEDM_Vol-5_numero-2-20121111-180153.pdf - Acesso em 2 de Dez. 2014.
- GREENBERG, D. A.; AMINOFF, M. J.; SIMON, R. P. **Neurologia clínica**-8. McGraw Hill Brasil, 2014.
- HAUSER, S.; JOSEPHSON, S. **Neurologia Clínica de Harrison** 3ª ed - McGraw Hill Brasil 2015. Cap.30, p.269-270
- KAMINSKY, D. **Sistema Respiratório**. Elsevier Brasil. 2ª ed. 2014. p.284
- KULIE, T., GROFF, A., REDMER, J., HOUNSHELL J., SCHRAGER, S. Vitamina D: uma revisão baseada em evidência. **J Am Board Fam. MeDd.**, 2009. Disponível em: <http://www.boticadovalle.com.br/files/2013/01/Vitamina-D-revisao-baseada-em-evidencia.pdf> Acesso em: 29 de dez. 2014.
- LICHTENSTEIN, A., FERREIRA-JÚNIOR, M., SALES, M. M., de AGUIAR, F. B., FONSECA, L. A. M., SUMITA, N. M., ... & do Hospital, R. D. L. C. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 5, p. 495-506 2013 Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302013000500015&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 30 de dez. 2014.
- MACHADO, S., MELO, A. S., & BARREIRA, A. A. Recomendações esclerose múltipla. São Paulo: **Omnifarma**. 2012 Disponível em: http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/14491/2240628_109700.pdf - Acesso em 03 de Abr. 2014.
- MARQUES, C. D. L., DANTAS, A. T., FRAGOSO, T. S., & DUARTE, A. L. B. P. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Rev. Bras. Reumatol.**, v.50, n.1, p.67-80. 2010 Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n1/v50n1a07.pdf> - Acesso em 25 de Ag. 2014.
- MARSHALL, W. J., & BANGERT, S. K. **Clinical biochemistry: metabolic and clinical aspects**. 3th. Elsevier Health Sciences. 2014.
- MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J.; KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica & clínica**. Ed 12, Mcgraw-hill Interamericana - 2014.
- NETO, O. A.. **Dor: princípios e prática**. Cap. 92, p. 1109. Artmed, 2009.
- OLIVEIRA, C. M. B.; BAAKLINI, L. G., ISSY, A. M., & SAKATA, R.K. Neuralgia do trigêmeo bilateral: relato de caso. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, V. 59, N. 4, P. 476-480. Retrieved. 2009 Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942009000400010&lng=en&tlng=pt. 10.1590/S0034-70942009000400010. Acesso em: 02 de Ag. 2015
- OLIVEIRA, C. M. B. de; BAAKLINI, L. G.; ISSY, A. M. e SAKATA, R. K. Neuralgia do trigêmeo bilateral: relato de caso. **Rev. Bras. Anestesiol.**, Campinas, v. 59, n. 4, p. 476-480, Aug. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942009000400010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 31 de Out. 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942009000400010>.
- PEAKMAN, M.; VERGANI, D. **Imunologia básica e clínica**. Elsevier Brasil, 2011.
- PEDROSA, M. A. C.; CASTRO, M. L. Papel da vitamina D na função neuro-muscular. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo v. 49, n. 4, p. 495-502. 2005. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302005000400005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 29 de dez. 2014.

75

R
E
V
I
S
T
A

PENDER, M. P.; GREER, J. M. Immunology of multiple sclerosis. *Current allergy and asthma reports*, v. 7, n. 4, p. 285-292, 2007. – Disponível em: http://espace.library.uq.edu.au/eserv.php?pid=UQ:23669&dsID=mp_caar_07.pdf – Acesso em 29 de dez. 2014.

PORTAL SAÚDE, **Critérios para diagnóstico de Esclerose Múltipla**, 2015, 1 quadro. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/maio/06/PCDT-Esclerose-Multipla-06-05-2015.pdf> - Acesso em 01 de Ag. 2015

RANG H. P.; DALE M. M.; RITTER J.M. **Rang and Dale's Farmacologia**, 7 ed. Campus, 2012.

RIBEIRO, B. B., PEREIRA, L. S., MELLO, N. F., & FILIPPIN, N. T. Relação da incapacidade funcional, fadiga e depressão com a qualidade de vida de pessoas com esclerose múltipla. **Biomotriz-Revista Científica da Universidade de Cruz Alta**, v.8, n.1, 2014 Disponível em: <http://www.revistaeletronica.unicruz.edu.br/index.php/BIOMOTRIZ/article/view/528> - Acesso em 30 de dez. 2014.

ROSA, D. J. D. F., MATIAS, F. D. A. T., CEDRIM, S. D., MACHADO, R. F., SÁ, A. A. M. D., & SILVA, V. C. P. Erupção acneiforme aguda induzida por interferon beta-1b durante tratamento para esclerose múltipla. **An. Bras. Dermatol.**, v. 86, n. 2, p. 336-338. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000200018&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 30 de dez. 2014.

SCIELO - Imagem FLAIR no plano sagital demonstrando “dedos de *Dawson*”, 2014 3 figura. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842011000200013&lng=en&nrm=iso - Acesso em: 01 de Maio 2015

SCIELO, **Ações da Vitamina D no sistema imunológico**, 2014, 2 tabela. Disponível em: <http://www.scielo.br/img/revistas/rbr/v50n1/a07tab01.gif> - Acesso em: 25 de Ag. 2014

SILVA, V. M.; SILVA, D. F. Esclerose Múltipla: imunopatologia, diagnóstico e tratamento- Artigo de revisão. **Interfaces Científicas-Saúde e Ambiente**, v. 2, n. 3, p. 81-90, 2014. – Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/index.php/saude/article/view/1447> - Acesso em 30 de dez. 2014.

SMOLDERS, J., THEWISSEN, M., PEELEN, E., MENHEERE, P., TERVAERT, J. W. C., DAMOISEAUX, J., & HUPPERTS, R. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. **PLoS ONE** 4(8): e6635. 2009 doi: 10.1371/journal.pone.0006635 Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0006635> - Acesso em: 30 de dez. 2014.

SUNDQVIST, E., BÄÄRNHJELM, M., ALFREDSSON, L., HILLERT, J., OLSSON, T., & KOCKUM, I. Confirmation of association between multiple sclerosis and CYP27B1. **European Journal of Human Genetics**, v.18, n.12, p.1349-1352. 2010 Disponível em: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v18/n12/abs/ejhg2010113a.html> - Acesso em: 18 de dez. 2014.

TAVARES, J. B., GERALDO, A. F., NETO, L., REIMÃO, S., & CAMPOS, J. G. Diffusion-weighted MR Imaging Characterization of Progressive Multifocal Leucoencefalopathy (PML) Lesions. **Acta Médica Portuguesa**, v.25, p.34-37. 2012 Disponível em: <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/259/68> - Acesso em 12 de Jul. 2015

TSANEV, R. G.; IVANOV, I. **Immune interferon: properties and clinical applications**. Crc Press, 2010.

TOY, E. C.; SUAREZ, M.I; LIU, T. H. **Casos Clínicos em Terapia Intensiva (Lange)**. McGraw Hill Brasil, 2015. pg 407-408.

76

R
E
V
I
S
T
A