

MÉTODOS DE TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA ASSOCIADOS À ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Elyadna Gadelha Saraiva¹
Josefa Eucliza Casado Freires da Silva²
Kádla Jorceli Gomes Rafael³
Diogo Leonardo Santos Silva⁴
Karis Barbosa Guimarães Medeiros⁵

RESUMO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa e autoimune que causa diversos impactos na vida dos seus portadores. Diante do exposto, objetivou-se identificar na literatura os principais métodos de tratamento para a esclerose múltipla, bem como o comprometimento da qualidade de vida das pessoas afetadas por esta doença. Metodologicamente, foi realizada uma busca de artigos no PubMed. Os descritores utilizados foram: “*multiple sclerosis*”, “*multiple sclerosis and treatment*” e “*multiple sclerosis and quality of life*”. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos na íntegra com download gratuito datados dos últimos 5 anos. Foram excluídos trabalhos que apenas tangenciaram os objetivos específicos do estudo, a saber, os métodos de tratamento indicados e qualidade de vida dos portadores de EM, visto que enfocaram outros aspectos, desviando o enfoque requerido. A partir disso, foram selecionados 18 artigos publicados em inglês. O tratamento para a EM consistiu na busca pelo alívio dos sintomas da doença, bem como as doenças secundárias ao quadro apresentado. Para isso, utilizam-se métodos terapêuticos medicamentosos e não-medicamentosos, como intervenções direcionadas à potencialização funcional dos aspectos físico e psicológico. A qualidade de vida foi diminuída devido aos sintomas debilitantes que limitam a execução de atividades diárias. Desse modo, conclui-se que a EM é uma doença crônica que causa sérios prejuízos físicos e psicológicos aos seus portadores, o que tende a comprometer sua qualidade de vida. Por isso faz-se necessária a busca por terapias que promovam o controle dos sintomas e a reabilitação destes pacientes.

Palavras-chaves: Esclerose múltipla; qualidade de vida; tratamento.

1 INTRODUÇÃO

¹ Graduando em Enfermagem, CES/UFCG, E-mail: elyadnas@hotmail.com

² Graduando em Enfermagem, CES/UFCG, E-mail: euclisa14@hotmail.com

³ Graduando em Enfermagem, CES/UFCG, E-mail: kadlajorceli@hotmail.com

⁴ Graduando em Ciências Biológicas, CES/UFCG, E-mail: diogoleonardosantossilva@yahoo.com

⁵ Professora Doutora associada da Unidade acadêmica de Saúde, CES/UFCG, E-mail: karis.barbosa@professor.ufcg.edu.br

A esclerose múltipla (EM) é uma patologia que afeta o sistema nervoso central (SNC), possui o caráter autoimune é responsável pelo processo fisiopatológico de desmielinização dos axônios dos neurônios, resultando em diversos problemas funcionais como o comprometimento motor e cognitivos, ocasionando a redução da qualidade de vida dos portadores (ROSS; PAWLINA, 2016; SESEL *et al.*, 2019). Estudos relataram que a associação de fatores genéticos e ambientais estaria envolvida no desenvolvimento da EM (IMPELLIZZERI *et al.*, 2020). Além disso, estes fatores endógenos e exógenos podem resultar na ativação de processos inflamatórios, que potencializam os riscos ao acometimento dos distúrbios autoimunes, como a esclerose múltipla (MORANDI *et al.*, 2019).

Alguns estudos sugerem que pacientes infectados pelo agente biológico Epstein Barr Vírus (EBV) seriam mais susceptíveis ao desenvolvimento da esclerose múltipla. Este vírus infecta os linfócitos B, e permanece presente por toda a vida do ser humano, podendo passar por estágios de reativação latente, causando desequilíbrios no controle da ação de células T CD8+ responsáveis por degradar as células infectadas. As células B infectadas tornam-se autoreativas e se depositam no SNC, atraindo células T CD8+ que induzem à destruição das células infectadas atingindo, além dessas células, outras estruturas do SNC, como a bainha de mielina, o que repercute no comprometimento de sua estrutura e função, resultando em sinais e sintomas da EM, tornando-se um possível fator de risco para o surgimento dessa patologia (PENDER *et al.*, 2018).

Pessoas acometidas pela EM vivenciam diversos sintomas incapacitantes que se refletem em impactos negativos nos aspectos físico e psicossocial. Sintomas cognitivos como déficit de atenção, redução da velocidade de processamento cognitivo, baixo rendimento de memória, além de déficits sensoriais e motores, como na disfunção autonômica, repercutem em limitações nas atividades diárias e relacionais, impactando a vida social e a saúde psicológica, resultando, dessa forma, em quadros de baixo humor, ansiedade, fadiga e dor que repercutem em uma baixa qualidade de vida relacionada à saúde (SESEL *et al.*, 2019; TURNER *et al.*, 2019). Além disso, a evolução patológica da EM depende de fatores associados à saúde do indivíduo, como a existência de outras patologias que degradam a bainha de mielina como observado no Diabetes Mellitus e na Mononucleose, conferindo maior fragilidade ao portador (SESEL *et al.*, 2019).

Esta doença afeta, em maiores proporções, pacientes sem comorbidades em comparação com pessoas imunodeprimidas. Isto decorre, principalmente, do fato de que as duas patologias estão envolvidas com as células CD4 +. Assim, a redução do número dos

linfócitos, como ocorre em pacientes com HIV, leva à redução da resposta autoimune resultante do quadro de EM (MORANDI *et al.*, 2019).

A presença de doenças pré-existentes não relacionadas com a redução de respostas imunológicas, bem como as interações medicamentosas da polifarmácia têm resultado em maior incidência de EM em idosos. Isto ocorre porque este grupo está mais suscetível ao desenvolvimento de comorbidades, entretanto na maior parte dos casos, a esclerose múltipla é diagnosticada em pessoas pertencentes à faixa etária que se estende de 20 a 49 anos. Em geral, o tratamento para a EM consiste em aliviar os sintomas da doença, bem como em tratar as comorbidades secundárias concomitantes que promovem a potencialização dos sintomas da EM (FRAHM; HECKER; ZETT, 2019).

A difusão de informações referentes à EM permitirá a sensibilização das pessoas sobre os métodos de tratamento indicados para se obter maiores possibilidades de melhoria da qualidade de vida associados à esclerose múltipla, além de se constituir uma ferramenta fundamental para possibilitar a identificação de sintomas característicos inerentes à EM, reduzindo dessa forma, o mal prognóstico (SAIDA *et al.*, 2019). Diante disso, objetivou-se com o presente trabalho identificar os principais métodos de tratamento para a Esclerose Múltipla, bem como, o comprometimento da qualidade de vida dos pacientes acometidos por esse quadro clínico.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica realizada em março de 2020, fundamentada em artigos completos publicados na língua inglesa e selecionados segundo à base de dados PubMed – NCBI (National Center for Biotechnology Information).

Para a construção dos descritores de busca, foi realizada uma verificação do cadastro na plataforma DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) dos termos: “*multiple sclerosis*”; “*treatment*” e “*quality of life*”. A partir disso, foi realizada uma combinação dos termos, resultando em três descritores que foram utilizados para pesquisar os artigos encontrados: “*multiple sclerosis*”, “*multiple sclerosis and treatment*” e “*multiple sclerosis and quality of life*”, cujos termos foram separados pelo operador “AND”, garantindo a inclusão de todos os artigos referentes à temática proposta.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos que se apresentassem na íntegra e que permitissem o download gratuito, disponíveis na plataforma de pesquisa, publicações do tipo ensaio clínico e estudos científicos datados dos últimos 5 anos. Foram excluídos da pesquisa trabalhos que apenas tangenciaram os objetivos específicos do estudo, a saber, aspectos referentes aos métodos de tratamento indicados e qualidade de vida dos portadores de EM. Desta forma, artigos que evidenciaram esses aspectos de forma superficial e, conseqüentemente, desviaram o enfoque para questões como mortalidade, sobrevida e prevalência da EM foram excluídos do estudo.

Inicialmente, a etapa de busca na plataforma gerou um universo de 43 artigos encontrados segundo os critérios de busca pré-estabelecidos supracitados. Sequencialmente, foi realizado um refinamento da busca dos artigos científicos com base nos critérios de exclusão supracitados, resultando em uma amostra de 18 artigos científicos. Esta etapa baseou-se, inicialmente, na leitura dos títulos das publicações encontradas na plataforma de acordo com os critérios pré- estabelecidos, selecionando as obras que continham ao menos em seu título, um dos termos utilizados como descritor de busca. Posteriormente, dentre as obras científicas selecionadas com base no título, foi realizada a leitura do resumo de cada artigo, incluindo aqueles que tinham relação direta com a temática. Além disso, foi utilizado um livro "Histologia: texto e atlas" para melhor aprofundamento sobre a temática em questão.

Por fim, essas informações foram agrupadas e tabuladas de maneira sistematizada através do programa Microsoft Office Word. Além disso, foi utilizado o Microsoft Office Excel para a construção dos dados descritivos através da elaboração de tabelas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 TRATAMENTO

Alguns medicamentos podem ser utilizados na atenuação das crises e dos sinais e sintomas específicos de cada paciente. Entretanto, nenhum destes apresenta caráter regenerativo dos neurônios afetados. Estes fármacos têm por objetivo atenuar as crises temporárias, bem como os medicamentos direcionados a sintomas específicos que são capazes de promover retardo na evolução clínica da esclerose múltipla (RIORDAN *et al.*, 2018). Além disso, o tratamento para esta patologia, também inclui os métodos não-medicamentosos (CASE *et al.*, 2018).

Diante do estudo realizado, foram encontrados os seguintes métodos de tratamento
(Tabela 1):

Tabela 1. Métodos de tratamento para Esclerose Múltipla.

Tratamentos	Categorias
Dimetil fumarato	Farmacológico
Ocrelizumabe	Farmacológico
Interferon β -1 ^a	Farmacológico
25 Hidroxi de vitamina D	Farmacológico
Natalizumabe	Farmacológico
Células-tronco mesenquimais derivadas de tecido do cordão umbilical	Não-medicamentoso
Medicina integrativa	Não-medicamentoso
Treinamento físico intervalado de alta intensidade + treinamento físico resistido	Não-medicamentoso
Musicoterapia neurológica	Não-medicamentoso

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

O fármaco, comumente, utilizado para o tratamento de EM é o dimetil fumarato que, proporciona benefícios na atividade neurológica do paciente, não apresentando comprovadamente a existência de efeitos colaterais, exceto por sua ação hepatotóxica apresentada em alguns pacientes. Contudo, sua eficácia se mostrou comprometida devido à apresentação de recorrência da doença em alguns organismos (SAIDA *et al.*, 2019).

Os pacientes acometidos pela EM podem apresentar dor, fadiga, parestesia, espasticidades, assim como distúrbios motores e psicossensoriais. Estas alterações podem ser minimizadas com o tratamento por imunomoduladores (FRAHM; HECKER; ZETT, 2019). Turner *et al.* (2019) demonstram em um estudo comparativo entre dois imunomoduladores que o ocrelizumabe, administrado por via endovenosa, mostrou-se mais eficaz na redução da progressão das incapacidades da doença do que o interferon β -1a, promovendo a supressão de novas lesões inflamatórias no cérebro, o que foi evidenciado por exames de ressonância magnética. Além disso, tal estudo evidenciou maior eficácia em pacientes mais jovens e que possuíam a doença de forma ativa, independentemente do sexo (TURNER *et al.*, 2019).

A suplementação com vitamina D se mostrou essencial como medida profilática no que diz respeito à EM, bem como importante componente do tratamento a essa patologia, visto que baixos níveis dessa vitamina estão associados ao aumento do risco de surgimento e desenvolvimento da doença (DARWISH *et al.*, 2017).

Os pacientes que apresentam esclerose múltipla com remissão recidivante podem ser submetidos à farmacoterapia com o natalizumabe, que é um medicamento destinado para prevenção de surtos e retardo da progressão da incapacidade no paciente com EM, o que reduz significativamente a atividade da doença. Além disso, o início precoce da terapia medicamentosa evidenciará melhoria nos tratamentos (PERMURAL *et al.*, 2019).

Em relação aos tratamentos utilizados com objetivo de atenuar e/ou eliminar os sinais e sintomas da EM para a garantia de melhoria na qualidade de vida do acometido, o uso de células-tronco mesenquimais derivadas de tecido do cordão umbilical (CTMDTCU) tem-se mostrado como um método potencialmente vantajoso devido a sua eficácia e seus efeitos colaterais leves. Comparando-se o funcionamento geral do organismo, antes e após a intervenção do tratamento à base de CTMDTCU, um estudo realizado no Panamá, relatou melhora do desempenho de órgãos como a bexiga e o intestino, bem como das funções sexuais dos portadores de esclerose múltipla. Além disso, também foi evidenciado que este método foi capaz de promover melhorias motoras, como a ampliação do uso da mão não dominante e melhora nos tempos de caminhada (RIORDAN *et al.*, 2018).

As terapias de medicina integrativa ou terapias mente-corpo, proporcionam a melhoria da qualidade de vida por meio da potencialização do funcionamento físico e do controle sintomatológico da esclerose múltipla, como no sintoma de fadiga. Estes métodos demonstraram serem eficazes também em reduzir os índices de problemas psicológicos, como a depressão e o estresse. Dentre esses tipos de intervenções não-farmacológicas, está o Healing Light Guided Imagery (HLGI) o qual se trata de uma medicina integrativa capaz de induzir o relaxamento, utilizando-se das técnicas de respiração lenta e redução da pressão arterial, proporcionando aumento da sensação de bem-estar. Além disso, utilizam-se de técnicas visuais capazes de mudar o comportamento e atenuar os sintomas, promovendo também melhora do humor (CASE *et al.*, 2018).

A musicoterapia neurológica configura-se como outra estratégia eficaz utilizada na medicina integrativa, demonstrando ser capaz de promover a recuperação neurológica funcional. Além disso, também pode auxiliar na reabilitação psicossocial dos pacientes, melhorando os distúrbios relacionados ao humor e a depressão (IMPELLIZZERI *et al.*, 2020).

Embora a EM se configure dentro de um processo inflamatório do SNC, a atividade física pode ser potencialmente eficiente na preservação de neurônios e axônios da medula espinhal, além de promover benefícios hematológicos e cardiorrespiratórios (MAHLER *et al.*, 2018). Foi demonstrado em determinado estudo que o treinamento físico intervalado de alta intensidade em conjunto com o treinamento físico resistido, é capaz de promover melhora funcional na força muscular e na qualidade de vida de pessoas com esclerose múltipla (ZAENKER *et al.*, 2018).

3.2 QUALIDADE DE VIDA

Os déficits sensoriais, motores e a disfunção autonômica são os principais problemas enfrentados pelos portadores de esclerose múltipla (KEUNE *et al.*, 2019), além de propiciar problemas relacionados ao equilíbrio e ao domínio cognitivo, sendo estes os principais causadores da diminuição da qualidade de vida dos acometidos devido ao comprometimento de determinadas áreas importantes para a execução de atividades do cotidiano, como a memória recente, atenção, processamento de informações e o controle autonômico de atividades como continência urinária e intestinal (DARWISH *et al.*, 2017; STUIFBERGEN *et al.*, 2018). Também sabe-se que, problemas relacionados à memória, bem como distúrbios de atenção podem surgir em pessoas acometidas por tal doença (LINCOLN *et al.*, 2020).

Quando se fala em mobilidade, é notável que o paciente com EM tem suas limitações de movimento, o que tende a prejudicar a marcha, afetando sua qualidade de vida. Baseados neste déficit, pesquisadores buscam métodos que possibilitem melhorar tais limitações, priorizando a independência e capacidade de locomoção com segurança. (FLING *et al.*, 2019).

A deficiência na coordenação motora, seguida ou não de outros fatores de risco pode levar o indivíduo a quedas constantes e a consequências negativas ao estado do paciente, resultando em diminuição na qualidade de vida. Entretanto, mesmo sendo considerada uma questão de saúde pública, a prevenção de quedas apresenta complexidade, além de ser um desafio para pessoas que apresentam limitações da capacidade de locomoção e acesso a informação. Baseado nisso, foi desenvolvido um programa na web, conveniente e potencialmente sustentável para abordar a prevenção de quedas por meio de grupos de apoio. Este método online apresenta vários módulos instrucionais, além de disponibilizar material digital ou impresso para os participantes, facilitando o acesso à informação para adultos e

idosos. Esta intervenção tecnológica pode reduzir a incidência de quedas para pessoas com EM por meio da aquisição de conhecimentos sobre a melhoria do equilíbrio e da postura, bem como sobre o fortalecimento da musculatura dos membros inferiores (KANNAN *et al.*, 2019).

Pacientes com comprometimento cognitivo causado pela EM têm dificuldade em atender às demandas de seus empregos. Desta forma, possuem maior vulnerabilidade ao desemprego e necessitam de maior assistência e cuidados. Devido os danos causados pela doença ao bom funcionamento psicológico, os portadores possuem as atividades sociais e relacionais comprometidas, pois a condição incapacitante restringe a participação social (STUIBERGEN *et al.*, 2018). Dessa forma, estas limitações direcionam os acometidos ao desvínculo social precoce e os forçam a se aposentarem precocemente por invalidez e não por faixa etária ideal, comprometendo o bem-estar psicossocial, físico e espiritual, o que tende a reduzir potencialmente a qualidade de vida (CASE *et al.*, 2018; FRAHM; HECKER; ZETT, 2019).

Além disso, é essencial salientar, que comportamentos de risco podem estar relacionados com um aumento da predisponência em se adquirir tal patologia. Fatores como o nível socioeconômico e a escolaridade estão relacionados com o processo de comorbidades e da polifarmácia, pois o uso irracional de medicamentos por falta de informação adequada, o uso de drogas lícitas, como bebidas alcoólicas e cigarros, bem com a deficiência nutricional, são práticas que corroboram para o desenvolvimento de doenças secundárias, tornando o indivíduo mais suscetível ao desenvolvimento da EM (FRAHM; HECKER; ZETT, 2019).

4 CONCLUSÃO

Diante do exposto, conclui-se que, a esclerose múltipla é uma doença crônica, de caráter autoimune, que causa sérios prejuízos físicos, psicológicos e sociais aos seus portadores, o que tende a comprometer sua qualidade de vida. Por isso, faz-se necessária a busca por terapias que promovam o controle dos sintomas e a reabilitação desses indivíduos, visando a busca pelo tratamento adequado a cada caso específico de acordo com as particularidades a fim de se encontrar as opções resolutivas para cada paciente. Além disso, é fundamental medidas de educação em saúde, visando sensibilizar as pessoas sobre esta doença, enfatizando a magnitude da EM na qualidade de vida, assim como as terapias medicamentosas e não- medicamentosas existentes. Para tanto, faz-se necessária a realização de estudos e pesquisas mais aprofundados no tema a fim de se produzirem materiais de estudo

e fundamentação de estratégias que ampliem as formas de tratamento para esse quadro, obtendo como resultado a redução dos impactos da doença e a consequente melhoria da qualidade de vida dos acometidos.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CASE, Laura K. et al. Guided Imagery Improves Mood, Fatigue, and Quality of Life in Individuals With Multiple Sclerosis: An Exploratory Efficacy Trial of Healing Light Guided Imagery. **Journal of evidence-based integrative medicine**, v. 23, p. 2515690X17748744, 2018. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2515690X17748744>. Acesso em: 15 de mar. 2020.

DARWISH, Hala et al. Effect of vitamin D replacement on cognition in multiple sclerosis patients. **Scientific reports**, v. 7, p. 45926, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep45926>. Acesso em: 15 de mar. 2020.

FLING, Brett W. et al. Neuroplasticity of the sensorimotor neural network associated with walking aid training in people with multiple sclerosis. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 31, p. 1-4, 2019. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034819301099?casa_token=H6k-qheoAYIAAAAA:sEvzvH_yatd21Pz3yDzhizNOVlifGIUI3fH5Ls23VEZCnuzQfPv1kIGKACBZdCyLTuwMTbwNYA. Acesso em: 15 de mar. 2020.

FRAHM, Niklas; HECKER, Michael; ZETTL, Uwe Klaus. Polypharmacy in outpatients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A single-center study. **PloS one**, v. 14, n. 1, 2019. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0211120>. Acesso em: 15 de mar. 2020.

IMPELLIZZERI, Federica et al. An integrative cognitive rehabilitation using neurologic music therapy in multiple sclerosis: A pilot study. **Medicine**, v. 99, n. 4, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7004652/>. Acesso em: 15 de mar. 2020.

KANNAN, Meena et al. Evaluation of a web-based fall prevention program among people with multiple sclerosis. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 31, p. 151-156, 2019. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034819301750?casa_token=keLPFT2ws04AAAAA:4QBIQ4UvHK3jLgOtYg87FV3J1ZO2eoZWsrZW2aDbsE20dmbyZ9Ow0ztSAQgchaVK9h104keZjg. Acesso em: 15 de mar. 2020.

KEUNE, Philipp M. et al. Frontal brain activity and cognitive processing speed in multiple sclerosis: An exploration of EEG neurofeedback training. **NeuroImage: Clinical**, v. 22, p. 101716, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221315821930066X>. Acesso em: 15 de mar. 2020.

LINCOLN, Nadina B. et al. Group cognitive rehabilitation to reduce the psychological impact of multiple sclerosis on quality of life: the CRAMMS RCT. **Health Technology Assessment**

(Winchester, England), v. 24, n. 4, p. 1, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6983911/>. Acesso em: 15 de mar. 2020.

MÄHLER, Anja et al. Metabolic, mental and immunological effects of normoxic and hypoxic training in multiple sclerosis patients: a pilot study. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 2819, 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02819/full>. Acesso em: 15 de mar. 2020.

MORANDI, Elena et al. Do Antiretroviral Drugs Protect From Multiple Sclerosis by Inhibiting Expression of MS-Associated Retrovirus?. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 3092, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.03092/full>. Acesso em: 15 de mar. 2020.

PENDER, Michael P. et al. Epstein-Barr virus-specific T cell therapy for progressive multiple sclerosis. **JCI insight**, v. 3, n. 22, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302936/>. Acesso em: 15 de mar. 2020.

PERUMAL, Jai et al. Outcomes of natalizumab treatment within 3 years of relapsing-remitting multiple sclerosis diagnosis: a prespecified 2-year interim analysis of STRIVE. **BMC neurology**, v. 19, n. 1, p. 116, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12883-019-1337-z>. Acesso em: 15 de mar. 2020.

RIORDAN, Neil H. et al. Clinical feasibility of umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cells in the treatment of multiple sclerosis. **Journal of translational medicine**, v. 16, n. 1, p. 57, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12967-018-1433-7>. Acesso em: 15 de mar. 2020.

ROSS, Michael H.; PAWLINA, Wojciech. **Histologia**: texto e atlas. 7ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. Não paginado.

SAIDA, Takahiko et al. A randomized placebo-controlled trial of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from East Asia and other countries. **BMC neurology**, v. 19, n. 1, p. 5, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12883-018-1220-3>. Acesso em: 15 de mar. 2020.

SESEL, Amy-Lee et al. The evaluation of an online mindfulness program for people with multiple sclerosis: study protocol. **BMC neurology**, v. 19, n. 1, p. 129, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12883-019-1356-9>. Acesso em: 15 de mar. 2020.

STUIFBERGEN, Alexa K. et al. Computer-assisted cognitive rehabilitation in persons with multiple sclerosis: Results of a multi-site randomized controlled trial with six month follow-up. **Disability and health journal**, v. 11, n. 3, p. 427-434, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936657418300360>. Acesso em: 15 de mar. 2020.

TURNER, Benjamin et al. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. **Journal of neurology**, v. 266, n. 5, p. 1182-1193, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-019-09248-6>. Acesso em: 15 de mar. 2020.

ZAENKER, Pierre et al. High-intensity interval training combined with resistance training improves physiological capacities, strength and quality of life in multiple sclerosis patients: a pilot study. **European journal of physical and rehabilitation medicine**, v. 54, n. 1, p. 58-67, 2018. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/28681596>. Acesso em: 15 de mar. 2020.