CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES – UNIPTAN

CURSO DE MEDICINA

BÁRBARA CHICRI NOGUEIRA

REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE A INFLUÊNCIA DA VITAMINA D NA ESCLEROSE MÚLTIPLA - PRÓS E CONTRAS DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL

SÃO JOÃO DEL REI, 06 DE JULHO 2021

BÁRBARA CHICRI NOGUEIRA

REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE A INFLUÊNCIA DA VITAMINA D NA ESCLEROSE MÚLTIPLA - PRÓS E CONTRAS DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL

Trabalho de Conclusão do Curso, apresentado para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Prof. Suelen Perobelli

SÃO JOÃO DEL REI, 06 DE JULHO 2021

BÁRBARA CHICRI NOGUEIRA

REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE A INFLUÊNCIA DA VITAMINA D NA ESCLEROSE MÚLTIPLA - PRÓS E CONTRAS DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de Médico, no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

São João Del Rei, 6 de Julho de 2021.

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof. Suelen Perobelli - Doutora - Uniptan – Orientador

_____

Prof. Suelen Perobeli - Doutora - Examinador

_____

Prof. Giovanni Agnelo Martins Filho - Médico -Uniptan- Examinador

RESUMO

A Esclerose Múltipla é uma doença imunomediada de inflamação do Sistema Nervoso Central. A epidemiologia mostra ser mais frequente no sexo feminino e sua maior incidência é em países longes da linha do Equador. A sua principal apresentação é com surtos e remissões apesar de apresentar ao todo 4 formas clínicas documentadas. É uma doença de característica desmielinizante por inflamação da bainha de mielina que reveste os neurônios no Sistema Nervoso Central com possível dano axonal posterior. A sintomatologia é diversa, a depender da topografia do dano na mielina, no entanto, existem lugares onde são mais comuns resultando em sintomas mais prevalentes como neurite óptica, paresia ou parestesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfincterianas e disfunções cognitivo comportamentais de forma associada ou isolada. Neste trabalho, foi avaliada a relevância da suplementação com Vitamina D em pacientes com EM e pacientes com fatores de risco para desenvolver EM. Além disso, foram discutidos os benefícios e malefícios da suplementação, principalmente os sintomas da intoxicação. Esses dados foram colhidos em artigos científicos e à partir deles, desenvolveu se uma Revisão Bibliográfica sobre a influência da vitamina D na EM e os pros e contras da suplementação oral. Concluindo que a suplementação de vitamina D em pacientes com fatores de risco para desenvolver e nos pacientes que já tem diagnóstico da doença é benéfica.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla. Vitamina D. Cole calciferol. Suplementação.

ABSTRACT

Multiple Sclerosis is an immune-mediated disease of inflammation of the Central Nervous System. Epidemiology shows that it is more frequent in females and its highest incidence is in countries far from the equator. Its main presentation is with relapses and remissions despite presenting a total of 4 documented clinical forms. It is a disease with a demyelinating characteristic due to inflammation of the myelin sheath that coats neurons in the Central Nervous System with possible posterior axonal damage. The symptoms are diverse, depending on the topography of the myelin damage, however, there are places where they are more common resulting in more prevalent symptoms such as optic neuritis, limb paresis or

paresthesia, coordination and balance disorders, myelitis, sphincter disorders and disorders cognitive behavioral in an associated or isolated way. In this work, we correlated vitamin D supplementation in patients with MS and patients with risk factors for developing MS with a good prognosis. In addition, the harmful effects of supplementation, especially the symptoms of intoxication, were discussed. These data were collected from scientific articles and from them, a Bibliographic Review was developed on the influence of vitamin D on MS and the pros and cons of oral supplementation. Concluding that vitamin D supplementation in patients with risk factors to develop and in patients already diagnosed with the disease is beneficial.

Keywords: Multiple sclerosis. Vitamin D. Cholecalciferol. Supplementation

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....8.

2 OBJETIVOS.....12.

3 METODOLOGIA.....13.

4

RESULTADOS..... Erro! Indicador não definido.**16.**

5 CONCLUSÃO.....19.

REFERÊNCIAS..... Erro! Indicador não definido.

REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE A INFLUÊNCIA DA VITAMINA D NA ESCLEROSE MÚLTIPLA -PRÓS E CONTRAS DA SUPLEMENTAÇAO ORAL

Bárbara Chicri Nogueira[1]

Professor Orientador Suelen Perobelli[2]

RESUMO

A Esclerose Múltipla é uma doença imunomediada de inflamação do Sistema Nervoso Central. A epidemiologia mostra ser mais frequente no sexo feminino e sua maior incidência é em países longes da linha do Equador. A sua principal apresentação é com surtos e remissões apesar de apresentar ao todo 4 formas clínicas documentadas. É uma doença de característica desmielinizante por inflamação da bainha de mielina que reveste os neurônios no Sistema Nervoso Central com possível dano axonal posterior. A sintomatologia é diversa, a depender da topografia do dano na mielina, no entanto, existem lugares onde são mais comuns resultando em sintomas mais prevalentes como neurite óptica, paresia ou parestesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfincterianas e disfunções cognitivo comportamentais de forma associada ou isolada. Neste trabalho, foi avaliada a relevância da suplementação com Vitamina D em pacientes com EM e pacientes com fatores de risco para desenvolver EM. Além disso, foram discutidos os benefícios e malefícios da suplementação, principalmente os sintomas da intoxicação. Esses dados foram colhidos em artigos científicos e à partir deles, desenvolveu se uma Revisão Bibliográfica sobre a influência da vitamina D na EM e os pros e contras da suplementação oral. Concluindo que a suplementação de vitamina D em pacientes com fatores de risco para desenvolver e nos pacientes que já tem diagnóstico da doença é benéfica.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla. Vitamina D. Cole calciferol. Suplementação.

[1]Graduando do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN - E-mail nogueirabarbara00@gmail.com

[2]Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN - E-mail suelen.perobelli@uniptan.edu.br

1. INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é a doença não traumática mais comum do Sistema Nervoso Central que danifica mais frequentemente a substância branca, causando desmielinização e inflamação. As lesões se mostram mais frequentes nos nervos óticos, na medula espinhal, no tronco cerebral, no cerebelo, na substância justacortical e periventricular. Mas também são encontradas no corpo caloso e na substancia cinzenta cortical (1). Identificada por muitos autores como sendo uma doença crônica, inflamatória e progressiva, é aproximadamente 3 vezes mais comum em mulheres do que em homens (2). A EM afeta um em cada 1.000 sujeitos, perfazendo uma estimativa de 2-2.5 milhões de indivíduos com esse diagnóstico médico em todo o mundo (3).

Muitos autores consideram a EM uma doença autoimune, no entanto, autoanticorpos específicos contra bainha de mielina e de oligodendrócitos ainda não foram encontrados. A teoria mais aceita é que ela seja uma doença desencadeada por linfócitos autorreativos e que com a progressão aconteça a ativação microglial (macrófagos do SNC) e consequente neurodegeneração crônica (4) A figura 1 representa a teoria autoimune, em que as células dendríticas e T helper reconhecem alguma parte neuronal como antígeno, desencadeando a formação de autoanticorpos pelos linfócitos B e consequente ataque imunológico contra a bainha de mielina. Portanto, é definida como uma doença desmielinizante, inflamatória imunomedida (1).

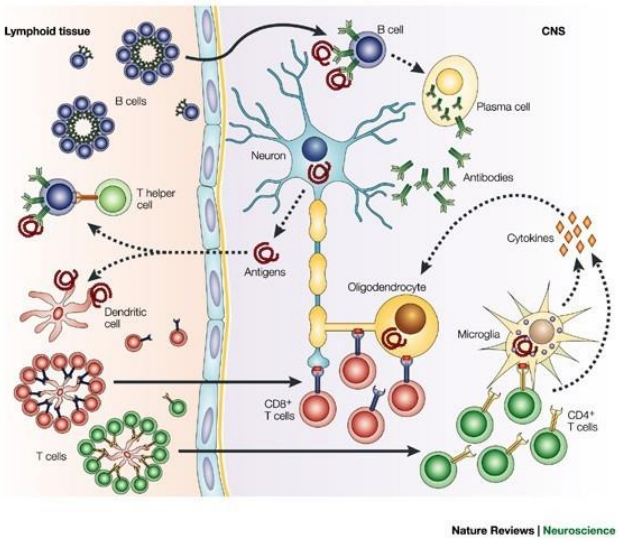

Figura 1: Representação da teoria do processo imunológico desmielinizante.

O quadro clínico da EM, majoritariamente, caracteriza se por ataques agudos de paralisia periférica ou central dependendo da topografia da desmielinização. Os sinais e sintomas mais comuns são neurite óptica, paresia ou parestesia de membros, disfunções da

coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfincterianas e disfunções cognitivo comportamentais de forma associada ou isolada. O tratamento agudo com pulsoterapia de corticóide feito em ambiente hospitalar pode reduzir a inflamação da bainha de mielina que ainda não foi destruída com conseqüente remissão dos sintomas (5).

Existem quatro tipos de evolução clínica da doença conhecidos, são eles; a forma remitente recorrente; a forma primaria progressiva; a secundária progressiva; e por último, temos a progressiva recidivante que é a forma mais rara (1).

Os gatilhos causais da reação imune ainda são pouco conhecidos, mas sabe-se que é considerada uma patologia multifatorial, envolvendo uma perfeita relação entre genética, suscetibilidade, eventos epigenéticos e pós-genômicos e fatores ambientais, como patógenos virais; vírus Epstein Barr (EBV), produtos químicos, tabagismo, dieta (obesidade) e níveis de vitamina D menores que 50 n mol/L (6).

Alguns estudos demonstram que em países com altas latitudes os índices de EM são mais altos. Esses estudos apontam que possa existir uma correlação desse fator com a baixa aquisição de vitamina D. Essa relação pode se dar pela baixa incidência de radiação UVB, importante na transformação de cole-calciferol em vitamina D. Também foram observados repetidamente gradientes geográficos na EM, com a maior prevalência conhecida na EM de (250 por 100.000) nas ilhas Orkney situadas no norte da Escócia. Além disso, em outras áreas com zona temperada como no norte da América do norte e da Europa e no sul da Austrália e Nova Zelândia, a prevalência da EM é de 0,1 a 0,2%. Em oposição, nos trópicos, por exemplo Ásia, África Equatorial e Oriente Médio, a prevalência frequentemente é 10 a 20 vezes menor, lugares onde prevalecem elevadas temperaturas e consequentemente maior conversão de vitamina D (7).

Sabe-se hoje, da importância da vitamina D na homeostase do cálcio, porém, estudos demonstram seu papel fundamental nos efeitos imunomoduladores através de sua ação sobre a regulação e a diferenciação de células como os linfócitos T e B, macrófagos e células natural killer (NK). Dentre as funções moduladoras encontram se diminuição da produção de interleucina-2 (IL-2), do interferon-gamma (INFγ) e do fator de necrose tumoral (TNF); inibição da expressão de IL-6 e regulação da secreção e produção de autoanticorpos pelos linfócitos B. Todas essas funções são decorrentes da presença de receptores de vitamina D em várias localizações anatômicas do corpo humano, o que a torna tão especial. Em relação as ações imunomoduladoras, alguns pesquisadores já relacionaram a deficiência de vitamina D com doenças autoimunes como o diabetes mellitus insulino - dependente (DMID), doença inflamatória intestinal (DII), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatóide (AR) (8).

A Vitamina D faz parte do grupo de vitaminas lipossolúveis, ou seja, que necessitam de gordura para serem absorvidas. Pode ser obtida por duas vias; na alimentação a partir do ergocalciferol (D3) e do cole calciferol (D2) ambas formas inativas e encontradas em poucos alimentos (com exceção de fígados de peixes gordurosos). A segunda e mais eficaz é a conversão de 7- dihidrocolesterol em cole calciferol pela radiação solar UVB. No geral, as duas apresentações da vitamina D inativa são convertidas no fígado em 25- hidroxivitamina D que por sua vez se converte em 1,25-di-hidroxivitamina D, a forma ativa da vitamina D nos rins. Calcula se que a exposição ao sol casual dos braços e rosto equivale à ingestão de 200 unidades internacionais por dia. Positivamente, a exposição solar não causa intoxicação, no entanto, ela estimula os melanócitos e ao longo do tempo, reduz a conversão da vitamina por escurecer a pele. Idosos com mais de 70 anos, bebês, pessoas com deficiência e aquelas que moram em latitudes do norte têm dificuldade em fazer a conversão dérmica. Por esses motivos, em alguns países, o leite, os cereais e alguns outros alimentos são suplementados com vitamina D2 sintética (ergocalciferol) (9).

Além desses fatos, é importante salientar sobre a toxicidade da vitamina D que foi documentada em adultos saudáveis, crianças de 9 a 18 anos, gravidas e lactantes que tomam mais de 4.000 unidades internacionais por dia (100 microgramas). Já os pacientes que possuem baixa absorção de vitamina D, necessitam de doses maiores para suplementação e intoxicação. No entanto, esses valores ainda são discutíveis de acordo com a nova literatura, sendo a intoxicação apresentada com mais de 60.000 UI por dia. (9)

Os sintomas de intoxicação aguda incluem; confusão, poliúria, polidipsia, anorexia, vômitos e fraqueza muscular que são consequência da hipercalemia resultante da hipervitaminose. Os quadros crônicos podem apresentar nefrocalcinose, desmineralização óssea e dor. Vale ressaltar que as intoxicações relatadas são por casos de superdose de suplementos, erros de fabricação e suplementação em pacientes com má absorção (9).

A Nature Reviews Disease Primers (2018) publicou uma atualização sobre EM que mostrou estudos de associação analisando todo genoma, e captaram mais de 200 variantes genéticas que aumentam o risco para desenvolver EM. Grande parte dessas variáveis se relacionam com o sistema imunológico. A principal associação genética com o desenvolvimento de EM está presente em alguns alelos de classe I e II do MHC (complexo principal de histocompatibilidade), em especial, o locus HLA-DRB1. Em outras palavras, alterações genéticas, aumentam o risco de desenvolvimento de EM. A expressão do alelo HLA-DRB1 associado à esclerose múltipla é regulada em sua maioria pela vitamina D devido a presença de um elemento de resposta a vitamina D presente no alelo (10).

A respeito do lócus do HLA-DRB1, já foi demonstrado que possui mais de 400 alelos. Um desses alelos é o DRB1 * 150 que é o dominante no Norte da Europa resultando em um aumento de 3 vezes no risco de EM. Este é um fato importante que agrega um fator de susceptibilidade, uma vez que pessoas de países europeus possuem menor transformação da vitamina D ingerida em vitamina D ativa por redução na exposição de raios solares ultravioleta, o que fornece menos modulação ao alelo DRB1, aumentando sua expressão, combinando fatores genéticos e ambientais com o desencadeamento da EM (10).

O diagnóstico da EM é feito com a suspeita pela sintomatologia e epidemiologia característica da doença, associada aos critérios de diagnóstico de McDonald a partir da avaliação da ressonância. A ressonância magnética é feita em T2 (onde o líquor fica branco e o córtex mais hiperintenso que a substancia branca) e em T2 Flair (semelhante ao T2 mas com atenuação do líquor), ela pode apresentar; hipersinal na substancia branca, dedos de Dawson periventricular e perivenular, infratentoriais, na região lateral da ponte e na medula espinhal. A RM em T1 é usada com contraste para visualizar presença de atividade inflamatória atual (11).

Um estudo de coorte longitudinal de 5 anos de EM da Universidade da Califórnia em San Francisco com o objetivo de relacionar níveis de vitamina D com o desenvolvimento de novas lesões T2 ou lesões com aumento de contraste na ressonância magnética, concluiu que a suplementação de vitamina D mesmo que não seja completamente eficaz para tratamento da EM, pode reduzir o surgimento de novas lesões desmielinizantes. Isso se deve, a partir do resultado de um risco 15% menor de uma nova lesão T2 e um risco 32% menor de uma lesão com gadolínio (contraste usado na RM para evidenciar novos focos de inflamação neuronal) nos pacientes suplementados com vitamina D (12).

Neste sentido, evidencia-se a importância de conhecer os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da EM, a fim de delinear a influência direta e indireta da vitamina D, no seu desenvolvimento. Fatores desencadeantes da doença são alvos importantes para o desenvolvimento de tratamentos e prevenção. Desta forma, observou se a necessidade de uma análise bibliográfica baseada em estudos com amostras populacionais que relacione de forma mais efetiva a influência da vitamina D na EM a partir de relações genéticas e ambientais diretas.

2. **OBJETIVOS**

3.1 GERAL

Realizar uma revisão bibliográfica para verificar a real influência da Vitamina D nos pacientes que desenvolvem a Esclerose Múltipla. A partir disso, investigar sobre os pontos positivos e negativos acerca da suplementação de Vitamina D em pacientes; com baixa absorção intestinal da vitamina D, que vivem em países com baixa incidência de sol e nos com propensão genética na população.

3.2 ESPECÍFICOS

- Traçar uma comparação entre artigos que abordam acerca da relevância da Vitamina D na EM.
- Discutir a importância da suplementação em alguns locais onde a incidência solar é menor (comparar diferentes etnias).
- Apresentar os pontos positivos/negativos da suplementação de Vitamina D em pacientes com fatores de risco ambientais para desenvolvimento de EM.

3. METODOLOGIA

Neste trabalho, foram realizadas análises qualitativas e quantitativas em artigos que apresentaram resultados referentes à epidemiologia, tratamentos e prevenção da EM. A pesquisa dos artigos foi realizada na base de dados do PubMed, MEDLINE, Scielo, UpToDate, algumas revistas acadêmicas e livros acadêmicos. Incluímos todos os artigos encontrados à partir das buscas com as palavras chaves utilizadas na intervalo de tempo de 2008 a 2021. Excluímos artigos com dados atrasados

As análises qualitativas tiveram como base os artigos mais completos e atuais disponibilizados nas plataformas citadas acima. Foram excluídos artigos que se posicionaram apenas a favor da suplementação de vitamina D para conseguir uma comparação fidedigna das vantagens e das desvantagens, abrangendo riscos de intoxicação.

Os descritores de busca para a análise qualitativa, foram: "multiple sclerosis", "multiple esclerosis and vitamin D", "multiple esclerosis and HLA-DRB1", "HLA-DRB1 and vitamin D" "Multiple sclerosis and Pathology", "Multiple esclerosis ", "Intoxication and vitamin D".

Em uma análise quantitativa na base PubMed, foram utilizados conjuntos de intersecção de termos de busca bibliográfica com as seguintes palavras-chave: "Multiple sclerosis", "Multiple sclerosis and vitamin D" ,"Multiple sclerosis and HLA-DRB1", "HLA-DRB1 and vitamin D", "Multiple sclerosis and black skin", "Multiple sclerosis and caucasians", "Multiple sclerosis and Asian", "Multiple sclerosis and Hispanic".

Os dados que retornaram foram compilados e representados em gráficos comparativos executados no programa GraphPrism 8.0.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A partir da análise dos artigos pôde se verificar claramente que a diferença na distribuição geográfica da doença é um dado importante a ser estudado. Em Países do hemisfério norte encontram-se mais casos que os próximos à linha do Equador, onde os raios ultravioletas são mais presentes, o que sugere a importância da conversão da vitamina D. Os níveis séricos de 25OHD menores que 50 n mol/L são considerados predisponentes para o desencadear da patologia, e as recaídas em pacientes com EM são menores em locais com suplementação oral de vitamina D.

De forma qualitativa, observou se com a pesquisa alguns fatores de risco para a EM que se relacionam a redução sistêmica de vitamina D, são eles; pacientes de pele negra e pacientes que moram em altas latitudes, ambos têm redução de conversão da vitamina D. Portanto, dados demonstram que a suplementação de Vitamina D nesses pacientes resulta em prevenção do desenvolvimento de EM. Essa convicção veio a partir do conhecimento de que fatores de risco para deficiência de vitamina D são os mesmos fatores de risco para desenvolver EM. Além disso, sabe se da ação imunomoduladora da vitamina D sobre o alelo HLA DRB1 que está associado ao desenvolvimento de EM.

Percebemos que doses elevadas de vitamina D podem causar sinais e sintomas compatíveis com hipercalemia, portanto as doses devem estar de acordo com as recomendações máximas e não ultrapassar 4.000 unidades internacionais por dia. Além disso, necessita se de mais estudos sobre doses máximas de suplementação em pacientes com fatores de risco para EM.

Nos pacientes que já possuem a Esclerose Múltipla instalada, em sua forma remitente recorrente, é possível verificar que os sinais de hipercaptação desencadeada por uma nova inflamação desmielinizante, na ressonância magnética tiveram uma frequência reduzida nos pacientes que receberam suplementação de vitamina D. Portanto, recomenda se a suplementação não apenas nos pacientes com fatores de risco ambientais, mas também nos que já possuem instalação da doença.

Analisando quantitativamente os resultados das buscas bibliográficas verificamos que a relação da vitamina D com a EM vem sendo descrita recentemente, grande parte dos artigos foram publicados entre 2000 e 2020. E apesar disso, tem ganhado atenção, já que foram encontrados cerca de 6.000 artigos na literatura científica trazem esta relação (figura 2).

Sabendo que o HLA DRB1 tem sido descrito por seu suposto envolvimento na EM, e

analisando estes dados preliminares, podemos sugerir que ele tem um forte envolvimento com a susceptibilidade à doença, pois uma parcela importante (55%) de trabalhos recentes sobre vitamina D e EM, relata sobre esta relação com o HLA (figura 3A).

Além disso, segundo a literatura, é clara a distribuição geográfica da doença de acordo com a incidência de sol, no entanto, ao analisar a quantidade de artigos que relaciona a EM de com diferentes etnias, encontramos uma maioria de artigos relatando estudos entre caucasianos e asiáticos (figura 3B). Embora seja um fator de susceptibilidade (devido à baixa conversão de vitamina D), poucos trabalhos apresentam estudos ou resultados com indivíduos de pele negra. Se insistirmos na busca e estreitarmos pelo termo “African”, que indica africanos, onde a maioria dos países possuem indivíduos de pele negra, o número de artigos aumenta um pouco, porém ainda muito menor do que o termo “caucasians” que indica indivíduos de pele branca. Este é um fator a ser discutido pois é de se esperar mais estudos realizados e publicados com o perfil susceptível, e esta ausência pode implicar em um atraso nas estratégias de prevenção e tratamento deste grupo. Por outro lado, o baixo número de estudos talvez esteja relacionado com a questão de que, indivíduos de pele negra, em sua maioria, são de países onde a exposição solar é grande, então isso poderia contribuir para um menor número de indivíduos acometidos, justificando o menor número de estudos.

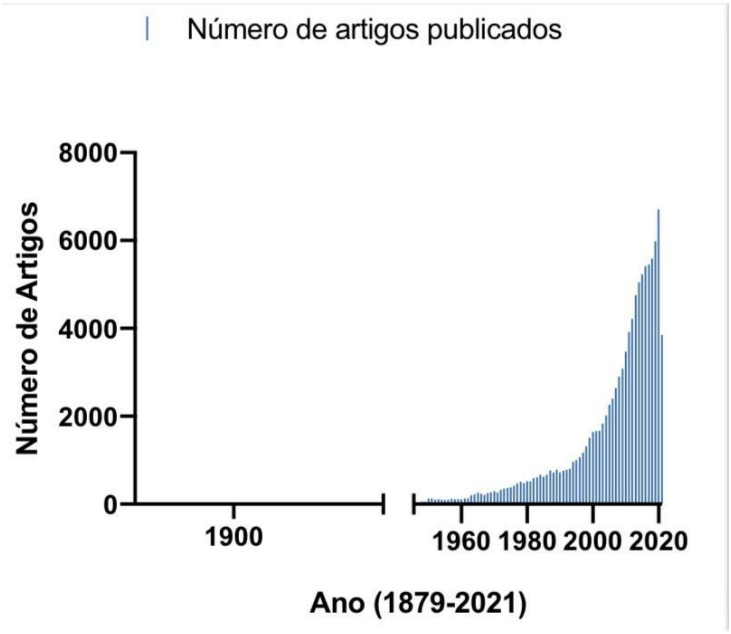

Figura 2: Gráfico elaborado pelos autores com base nos dados obtidos no PubMed sobre a quantidade de artigos publicados entre 1879 e 2020 com a palavra chave Esclerose Múltipla.

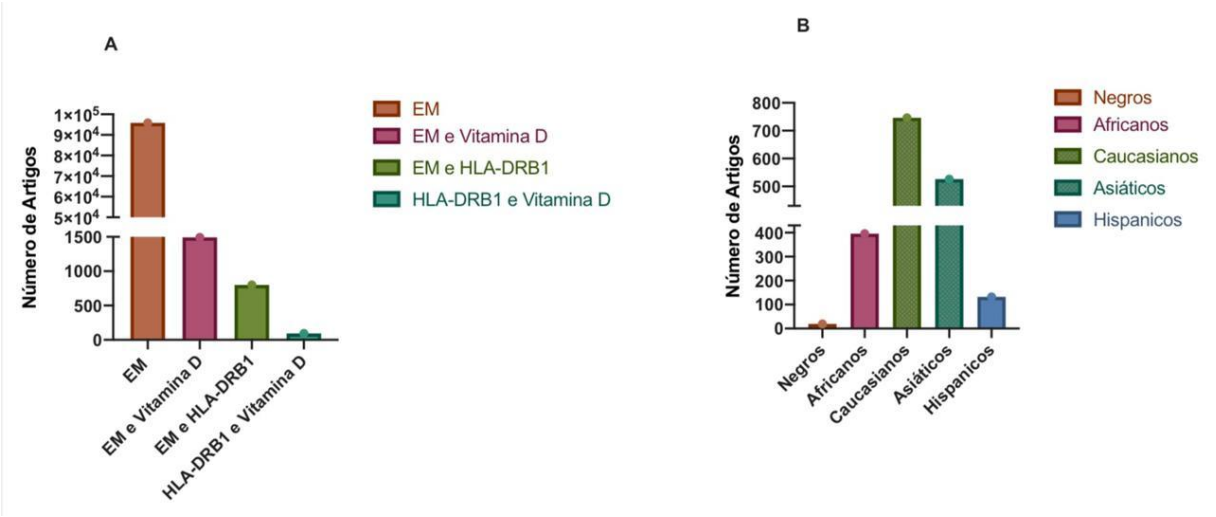

Figura 3: Gráficos elaborados pelos autores comparativo entre a quantidade de artigos publicados e as respectivas palavras chaves encontrados entre 1879 e 2020 na plataforma PubMed.

5. CONCLUSÕES E PROPOSTAS

Levando em consideração todos esses fatos, é possível relacionar a carência de vitamina D com o desenvolvimento de EM, bem como sua função no sistema imune no sentido de prevenir a patologia. Somando os estudos que evidenciaram baixa recorrência de surtos em pacientes com EM com alta vitamina D e aumento dos casos em pacientes com carência nutricional, sugerimos a necessidade de suplementação oral em pacientes de pele escura e/ou pacientes que recebem pouca radiação ultravioleta e/ou pacientes com outros tipos de doenças autoimunes que são fatores de risco para EM, além dos pacientes que já possuem diagnóstico da doença.

6. REFERÊNCIAS

1. (PDF) Esclerose Múltipla: epidemiologia, etiopatogenia, fisiopatologia e diagnóstico diferencial. [Internet]. [cited 2021 Jun 16]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/264973301_Esclerose_Multipla_epidemiologia_etiopatogenia_fisiopatologia_e_diagnostico_diferencial
2. ÖzdemIr L, AşIret GD. A holistic look at patients with multiple sclerosis: Focusing on social life, household and employment issues. Turkiye Fiz Tip ve Rehabil Derg [Internet]. 2011 [cited 2021 Jun 23];57(1):19–24. Available from: https://avesis.hacettepe.edu.tr/yayin/da80a12a-94ed-4765-b5ad-acfce0411d2a/a-holistic-look-at-patients-with-multiple-sclerosis-focusing-on-social-life-household-and-employment-issues
3. Deluca J, Nocentini U. Neuropsychological, medical and rehabilitative management of persons with multiple sclerosis. NeuroRehabilitation [Internet]. 2011 [cited 2021 Jun 23];29(3):197–219. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22142753/
4. (PDF) Esclerose Múltipla: epidemiologia, etiopatogenia, fisiopatologia e diagnóstico diferencial. [Internet]. [cited 2021 Jun 23]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/264973301_Esclerose_Multipla_epidemiologia_etiopatogenia_fisiopatologia_e_diagnostico_diferencial
5. PORTARIA CONJUNTA Nº 10, DE 2 DE ABRIL DE 2018 - Imprensa Nacional [Internet]. [cited 2021 Jun 23]. Available from: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/9579435/do1-2018-04-09-portaria-conjunta-n-10-de-2-de-abril-de-2018-9579431
6. Grigoriadis N, van Pesch V. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology [Internet]. Vol. 22, European Journal of Neurology. Blackwell Publishing Ltd; 2015 [cited 2021 Jun 23]. p. 3–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26374508/
7. Minha Biblioteca: Medicina Interna de Harrison - 2 Volumes [Internet]. [cited 2021 Jun 23]. Available from: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580556346/cfi/6/2!/4/2/2@0:0.00
8. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBP. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. Vol. 50, Revista Brasileira de Reumatologia. Elsevier

Editora Ltda; 2010. p. 67–80.

9. Overview of vitamin D - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jun 23]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d?search=colecalciferol&source=search_result&selectedTitle=3~113&usage_type=default&display_rank=2
10. Ramagopalan S V., Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton SM, Dyment DA, et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. PLoS Genet [Internet]. 2009 Feb [cited 2021 Jun 23];5(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19197344/
11. Evaluation and diagnosis of multiple sclerosis in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jun 16]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-multiple-sclerosis-in-adults?search=criterios de diagnostico de mcdonald&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
12. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, Okuda DT, Evangelista AA, Lincoln RR, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. Ann Neurol [Internet]. 2012 Aug [cited 2021 Jun 23];72(2):234–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22926855/