



Cristiana Sofia Ribeiro Godinho

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Esclerose Múltipla: Causas, Sintomas e Tratamento” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Gracinda Mourisca e da Professora Doutora Maria Dulce Cotrim e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Cristiana Sofia Ribeiro Godinho

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Esclerose Múltipla: Causas, Sintomas e Tratamento” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Gracinda Mourisca e da Professora Doutora Maria Dulce Cotrim e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Cristiana Sofia Ribeiro Godinho, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012119868, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Esclerose múltipla: causas, sintomas e tratamento apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 13 de setembro de 2017.

Cristiana Sofia Ribeiro Godinho

Cristiana Sofia Ribeiro Godinho

Índice

	Página
Parte I	
Esclerose múltipla: Causas, Sintomas e Tratamento	4
Lista de Abreviaturas	5
Resumo	6
Abstract	7
A - Esclerose múltipla	8
B - Causas	14
C - Sintomas	18
C.1 - Depressão	19
C.2 - Declínio cognitivo	20
C.3 - Alterações emocionais	21
C.4 - Fadiga	21
C.5 - Fraqueza	22
C.6 - Dor	23
C.7- Tonturas e Vertigens	24
C.8 - Problemas de visão	24
C.9 - Entorpecimento ou Formigueiro	24
C.10 - Espasticidade	25
C.11 - Dificuldades na marcha	25
C.12 - Problemas urinários	26
C.13 - Problemas intestinais	26
C.14 - Problemas sexuais	26
C.15 - Outros sintomas menos comuns	27
D - Tratamento	28
D.1 - Glicocorticóides	28
D.2 - Imunomoduladores	28
D.3 - Imunossupressores	30
D.4 - Plasmaferese	32
D.5 - Imunoglobulina humana intravenosa	32
D.6 - Terapia combinada	32
D.7 - Estatinas	32
D.8 - Fingolimode	33
D.9 - Anticorpos monoclonais	33
D.10 - Teriflunomida	34
D.11 - Fumarato de metilo	34
D.12 - Tratamentos alternativos e complementares	35
D.12.1 - Vitamina D	35
D.12.2 - Fisioterapia	35
D.12.3 - Terapia ocupacional	35
D.13 - Perspetivas futuras de tratamento	36

	Página
Parte 2	
Relatório de Estágio	37
Introdução	38
A - Importância no desenvolvimento como Farmacêutica	39
B - Organização da Farmácia	40
C - Encomendas e devoluções	41
D - Reposição de <i>stocks</i>	42
E - Serviços	43
F - Atendimento	44
G - Faturação	45
Bibliografia	46

Índice de Figuras

	Página
Figura 1 - Fibra nervosa com bainha de mielina intacta e fibra nervosa com dismielinização	9
Figura 2 - Resumo das diferenças dos vários tipos de esclerose múltipla	13
Figura 3 - Evolução dos vários tipos de esclerose múltipla ao longo do tempo	13
Figura 4 - Distribuição geográfica da esclerose múltipla	14
Figura 5 - Dados relativos à população do norte da Europa que vivem num clima temperado, análise da influência do fator hereditário no risco de ocorrer esclerose múltipla	15
Figura 6 - Sintomas da esclerose múltipla	18
Figura 7 - Algumas síndromas de dor associadas a esclerose múltipla, principais consequências e suas características	23
Figura 8 - Orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica	36

Parte I

Esclerose múltipla: Causas, Sintomas e Tratamento

Lista de Abreviaturas

EM - Esclerose múltipla

EMPP - Esclerose múltipla primária progressiva

EMPR - Esclerose múltipla progressiva recidivante

EMRR - Esclerose múltipla recidivante remitente

EMSP - Esclerose múltipla secundária progressiva

IgG - Imunoglobulina classe G

RMN - Ressonância magnética nuclear

SNC - Sistema nervoso central

TAC - Tomografia axial computadorizada

Resumo

A esclerose múltipla é uma doença que afeta o sistema nervoso por desmielinização das fibras nervosas que prejudicam a transmissão dos impulsos nervosos. Afeta essencialmente jovens adultos comprometendo as suas atividades diárias. Apesar de ser alvo de muitos estudos continua a ser uma doença com uma evolução muito imprevisível. Um dos exames que podem ajudar no diagnóstico é a ressonância magnética nuclear, sempre acompanhada da história clínica.

Sendo uma doença de causas desconhecidas existem alguns fatores que se pensam poder influenciar o aparecimento da doença, como por exemplo fatores ambientais, hereditários, idade, tabagismo, alguns vírus e o próprio sistema imunitário.

Os sintomas apresentados pelos doentes com esclerose múltipla podem evoluir de forma diferente em cada caso, sendo que os principais sintomas são a dor, depressão, fadiga, alterações cognitivas e emocionais, problemas de visão, intestinais, sexuais e de locomoção.

Atualmente sendo uma doença sem cura, tenta-se essencialmente travar o seu avanço e aliviar os sintomas, recorrendo a anti-inflamatórios esteroides, imunomoduladores, imunossupressores, anticorpos monoclonais entre outras terapias.

Palavras-Chave: Esclerose múltipla, desmielinização, mielina, sistema imunitário, neurónios.

Abstract

Multiple sclerosis is a disease that affects the nervous system by demyelination of nerve fibres which disrupts the nerve impulses. It affects everyday activities, mostly young adults and even though there are many studies, it is still an illness with an unpredictable outcome. One of the most common exams to diagnose multiple sclerosis is through a nuclear magnetic resonance, which should always be accompanied with your medical record.

Being an illness with an unknown origin, there are some factors which can contribute to its occurrence such as age, tobacco, environmental and hereditary factors, some viruses and even our own immune system.

Most patients with multiple sclerosis can present different symptoms but pain, depression, fatigue, mood swings, eyesight, intestinal, sexual and locomotive problems are most common.

Treatments with immunomodulators, immunosuppressive medication, monoclonal antibodies and anti-inflammatory steroids are known to alleviate the symptoms seeing that there is no known cure.

Keywords: Multiple sclerosis, demyelination, myeline, immune system, neurons.

A - Esclerose múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória desmielinizante e neurodegenerativa, crónica, progressiva e sem cura do sistema nervoso central, na qual há a perda da bainha de mielina que envolve e isola a bainha da fibra nervosa que permitem que o impulso elétrico da neurotransmissão ocorra com velocidade e de maneira precisa. Caracteriza-se pela formação de lesões desmielinizantes, placas escleróticas, disseminadas por todo o sistema nervoso central (SNC), mais especificamente na substância branca. Surge geralmente em adultos jovens principalmente, entre a segunda e quarta década de vida. Apesar de pouco comum pode observar-se também em crianças e em pessoas mais idosas (1-9).

Após o processo agudo da lesão, esta pode evoluir para uma remielinização ou progredir para a formação de cicatrizes, provocando uma lesão irreversível e perda da função original. A perda de mielina irá prejudicar a transmissão do impulso nervoso tornando-o mais lento e fazendo com que os axónios tenham um desgaste mais rápido, havendo redução na capacidade de comunicação do cérebro com outras partes do corpo (1, 3,6,9).

A sobrevida dos doentes com esclerose múltipla pode ser curta, em casos da doença fulminante, ou chegar até aos 40 anos ou mais de sobrevida. A expectativa de vida para estes doentes ronda os 35 anos, a partir do início dos sintomas, e os fatos que contribuem para o óbito são casos de sépsis, decúbito prolongado no leito, pneumonia devido à aspiração de secreções e suicídio (9).

Apesar da mortalidade em doentes com esclerose múltipla não ser muito diferente da observada em indivíduos normais, a progressão dos défices neurológicos ocorre em grande parte dos portadores. Cerca de 50% dos doentes após 15 anos do início da doença necessitam de auxílio para se deslocar, e após 25 anos a maioria está incapacitada de andar. Estas incapacidades parecem estar relacionadas com o número e a gravidade dos surtos nos primeiros anos da doença (10).

Cerca de 20% dos portadores de esclerose múltipla apresentam um curso benigno, no qual existem poucos surtos iniciais com recuperação total ou quase. O curso clássico é o de exacerbações e remissões no qual há um súbito início dos sintomas devido a uma nova lesão no sistema nervoso central ou extensão de uma já existente com ausência parcial ou completa dos sintomas nas remissões. Considera-se surto a ocorrência de sintomas de disfunção neurológica, incluindo dados de anamnese, com mais de 24h de duração, na

ausência de febre ou infeção, e com comprometimento objetivo de pelo menos dois sistemas de fibras longas (9,10).

A doença caracteriza-se essencialmente como sendo uma patologia altamente imprevisível com um progresso incerto e idiossincrático, acarretando para o doente alterações quer do seu estilo de vida, bem como a nível pessoal e social, afetando e influenciando decisões quotidianas ou relativas ao tratamento, mudança de emprego, aquisição de bens ou mesmo constituição de família (8).

É uma das patologias do foro neurológico mais estudadas, todavia, ainda não existe um prognóstico fidedigno em relação à esclerose múltipla. Podem ser tidos em consideração alguns indicadores que remetem para uma evolução favorável ou desfavorável do prognóstico, retirados de observações epidemiológicas. O fato de se ter as primeiras manifestações da doença em idade precoce, ter uma maior incidência no género feminino, e uma evolução remitente/recorrente, bem como ter sintomas iniciais ao nível de perturbações sensitivas e visuais podem constituir sinais de um prognóstico favorável. Contrariamente, se os sintomas aparecem tardiamente, se tiverem um curso progressivo, se pertencer ao género masculino e manifestar sintomas do foro piramidal ou cerebelar no primeiro episódio, poderá ser indicador de uma evolução desfavorável (8).

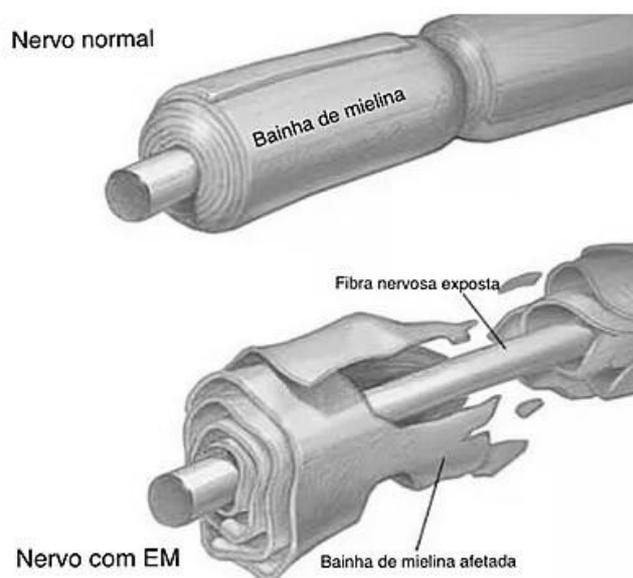


Figura 1 - Fibra nervosa com bainha de mielina intacta e fibra nervosa com dismielinização (11).

Diagnóstico

Neste momento não existem sintomas, achados físicos ou testes laboratoriais que indiquem por si só que uma pessoa tem esclerose múltipla. O diagnóstico da esclerose múltipla pode ser um desafio no início da doença, porém é sempre de grande importância pois proporciona a possibilidade de uso de medicamentos que alteram o seu curso natural. O exame neurológico deve demonstrar alterações objetivas compatíveis com a disseminação da doença no tempo e no espaço. Os diagnósticos têm-se baseado essencialmente na existência de múltiplas lesões no sistema nervoso central e na ocorrência de episódios sintomáticos distintos, partindo do princípio que mais do que dois terços das pessoas com esclerose múltipla apresentam um curso de doença com recidivas e remissões (4,5,7,10,12).

O facto de um doente apresentar uma síndrome clínica de desmielinização isolada não implica necessariamente que tenha esclerose múltipla, no entanto uma das dificuldades do diagnóstico desta patologia surge nestas situações em que o doente apresenta um único surto. Durante muitos anos, o diagnóstico foi realizado tendo apenas por base a história clínica do doente e o exame físico realizado. Progressivamente, o recurso a testes laboratoriais e exames complementares de diagnóstico foi aumentando (5).

Não existe um só teste de diagnóstico para a esclerose múltipla. A confirmação da doença faz-se geralmente por exclusão de todos os outros possíveis estados. Para se fazer um diagnóstico seguro, é preciso que haja evidência de disseminação, no tempo e no espaço, de lesões típicas da esclerose múltipla, pois exclui de imediato outras patologias com sintomatologia semelhante. O problema do diagnóstico prende-se com o facto de possuir características clínicas muito similares a outras patologias do foro neurológico, tornando-se primordial a existência de critérios consensuais para o diagnóstico desta patologia (5,10,12).

Um neurologista pode realizar testes para ajudar a confirmar o diagnóstico, incluindo punções lombares (remoção de uma amostra de fluido do canal espinal para análise laboratorial), registos da atividade elétrica do cérebro (potenciais evocados), tomografia axial computadorizada (TAC) e tomografia por ressonância magnética nuclear (RMN) (2,7,12).

A ressonância magnética nuclear é o melhor exame de imagem para detetar a esclerose múltipla, é o mais sensível e específico. Em geral, esse exame deteta zonas de desmielinização no cérebro e na medula espinhal. Antes da ressonância magnética nuclear, os médicos podem injetar gadolínio, um agente de contraste paramagnético, na corrente sanguínea. O gadolínio ajuda a diferenciar as zonas de desmielinização recentes e a

inflamação ativa das zonas de desmielinização das áreas de desmielinização longa. Utiliza um forte campo magnético que cria imagens do cérebro e medula espinal, mostrando as lesões da substância branca. Este tipo de exame tem também revelado que os doentes com esclerose múltipla podem apresentar áreas de inflamação na mielina sem sintomas clínicos. Existe alguma correlação entre a ressonância magnética e a progressão da doença, mas a correlação não é muito clara e é difícil de interpretar. Isto significa, infelizmente, que não é possível usar os resultados da ressonância para prever o desenvolvimento da doença (5,7, 12).

No exame de punção lombar uma amostra do líquido cefalorraquidiano é removida e analisada. Embora a função primária deste líquido seja amortecer o cérebro dentro do crânio e servir de amortecedor para o sistema nervoso central, no líquido circulam também nutrientes e produtos químicos filtrados do sangue e remove substâncias residuais do cérebro. A análise deste líquido pode ser útil no diagnóstico de muitas doenças do sistema nervoso central, incluindo a esclerose múltipla. Este líquido, nos doentes com esclerose múltipla apresenta alterações específicas que traduzem a presença de inflamação: níveis elevados de IgG, presença de um grupo específico de proteínas chamada bandas oligoclonais e ocasionalmente podem estar presentes certas proteínas que são resultado da degradação da mielina. Em cerca de 20 por cento dos doentes submetidos a este exame surgem dores de cabeça e/ou tonturas, mas estes sintomas desaparecem após poucas horas. Pode ser útil em situações em que o quadro clínico é incomum ou os critérios de diagnóstico por imagem não são cumpridos (4,5,7,12).

Para o teste de potenciais evocados são usados estímulos sensoriais, como luzes pulsáteis, para ativar certas áreas do cérebro, enquanto são registadas as respostas elétricas). Nas pessoas com esclerose múltipla, a resposta do cérebro aos estímulos pode ser lenta, pois a condução dos sinais ao longo das fibras nervosas desmielinizadas foi afetada. Quanto maior for a desmielinização mais lenta será a transmissão de impulsos nervosos. Este teste pode fornecer apoio adicional, particularmente em situações em que existem poucas anormalidades na ressonância magnética nuclear ou quando as anormalidades têm pouca especificidade. É utilizado para identificar a transmissão prejudicada ao longo das vias do nervo óptico, que é uma descoberta recente bastante comum em casos de esclerose múltipla, mesmo em pessoas que não apresentaram ainda outros sintomas. Um teste anormal de potenciais evocados não significa por si só que estamos perante um caso de esclerose múltipla, visto não ser um teste específico (4,5,7,12).

Classificação Clínica

A divisão da esclerose múltipla em diferentes tipos clínicos de acordo com a progressão da doença é muitas vezes uma questão de avaliação em retrospectiva do que se passou até determinado momento. O facto de se ter, num determinado momento uma forma específica de EM, não significa que se possa prever com segurança como a EM poderá progredir no futuro. O curso clínico da doença segue usualmente um padrão, ao longo do tempo, caracterizado por episódios agudos com agravamento, deterioração progressiva da função neurológica, ou uma mistura de ambos (6,7).

Desta forma são caracterizadas 4 formas de esclerose múltipla: Esclerose Múltipla Recidivante Remitente, ou Surto Remissão (EMRR), Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP), Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP) e Esclerose Múltipla Progressiva Recidivante (EMPR) (1,3,6,7,13).

A EMRR é caracterizada por períodos de surtos seguidos de períodos de recidiva. Pode provocar incapacidade temporária, mas, após os surtos, o doente acaba, em determinadas situações, por recuperar algumas funções. No entanto, com o aumento gradual do número de surtos, o grau de incapacidade vai aumentando. O tempo que medeia os surtos é totalmente imprevisível, podendo variar desde semanas até anos. Esta forma de EM está presente em cerca de 80% dos doentes, sendo a forma mais comum em pessoas com menos de 40 anos. Os sinais e sintomas típicos de um surto permanecem durante um período de vários dias, acabando por estabilizar e, em muitas situações, a melhoria e recuperação de incapacidade adquirida são visíveis, quer espontaneamente, quer como resposta à administração de corticosteroides (1,3,6,7,13).

A EMSP desenvolve-se em doentes com EMRR que deixaram de apresentar períodos de remissão. Após uma recidiva, a persistência de sinais de disfunção do sistema nervoso central pode provocar uma progressão da doença, caracterizando esta forma de apresentação da doença. Esta progressão pode ainda apresentar recidivas, com períodos de remissão pouco significativos, com uma perda gradual das funções, sendo as recuperações frequentemente incompletas. Esta é a forma mais incapacitante e problemática para o tratamento (1,3,6,7,13).

A EMPP não apresenta surtos, mas sim uma evolução desde o início da doença. Estudos realizados na década passada demonstraram que é potencialmente mais simples definir a EMPP. A progressão previsível não depende diretamente do género nem da idade de início da doença, ou do local anatómico envolvido no primeiro quadro clínico. Caracteriza-se por uma progressão desde o início da doença, com períodos de agudização

associadas a agravamento dos sintomas. A EMPP é, sem dúvida alguma, a menos comum, caracterizando-se por crises lentas e mantendo o agravamento dos sintomas, envolvendo locais do SNC e não havendo remissão da crise inicial. Existe uma tendência de agravamento gradual, com possibilidade de desenvolvimento de tetraparesia, declínio cognitivo, perda de visão, síndromes relacionados com o tronco cerebral, disfunções sexuais, vesicais e intestinais (1,6,7,13).

A EMPR caracteriza-se por ser progressiva desde o início, com períodos de surto perfeitamente identificáveis, com recuperação total ou parcial. Podendo existir períodos sem sintomas (1,6,7,13).

Tipos de evolução da Esclerose Múltipla	
Forma recorrente remitente (EMRR)	Sintomas individualizados que podem ou não deixar sequelas.
Forma secundariamente progressiva (EMSP)	Caracterizada por uma fase precedente de recorrências e remissões. Há progressão dos déficits de surto.
Forma primariamente progressiva (EMPP)	Desde o início é uma doença progressiva com pequenas estabilizações e períodos de melhora.
Forma progressivo-recorrente (EMPR)	Doença progressiva intercalada por surtos com ou sem recuperação total.

Figura 2 - Resumo das diferenças dos vários tipos de esclerose múltipla (14).

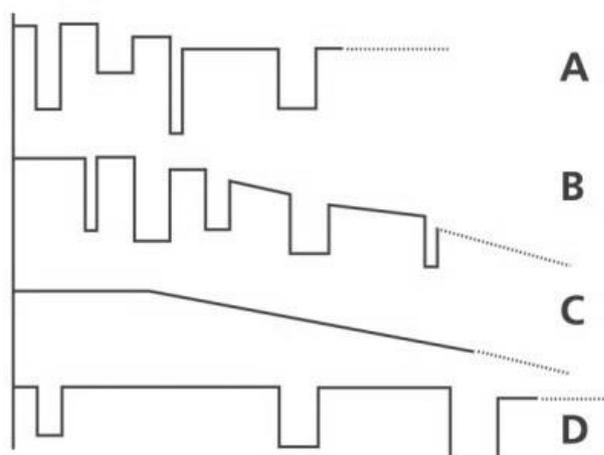


Figura 3 - Evolução dos vários tipos de esclerose múltipla ao longo do tempo.

Legenda: A - EMRR, B - EMSP, C - EMPP, D - EMPR (7).

B - Causas

Apesar dos vários estudos e pesquisas realizadas sobre a esclerose múltipla, não se conhecem exatamente as suas causas. Existem sim alguns fatores que se pensam poder ter alguma influência (2,7).

*“Um dos fatores que se pensa estar na causa de esclerose múltipla é o **fator ambiental**. Para começar, a EM não ocorre com a mesma frequência em todos os países do mundo. A EM afeta em especial as pessoas de raça branca, na Europa, América do Norte e Austrália. As diferenças não são tão acentuadas como se pensava anteriormente, mas sabemos hoje que tanto no Hemisfério Norte como no Hemisfério Sul, a EM é tanto mais frequente quanto mais afastado do equador está o país. No passado foram realizados estudos sobre os efeitos da emigração. A EM ocorre com frequência relativamente menor em países como Israel e África do Sul e com frequência relativamente superior em Inglaterra. Aparentemente, as pessoas mais idosas que emigram têm as mesmas probabilidades de sofrer de EM do que se permanecessem nos seus países de origem. Já as crianças que emigram têm as mesmas probabilidades de vir a sofrer de EM que as pessoas que sempre viveram no país para o qual as crianças emigraram. Parece existir um ponto de viragem por volta dos quinze anos de idade que influencia os riscos de contrair EM. Por isso, pensa-se que o meio ambiente em que as pessoas vivem pode ter algo a ver com o desenvolvimento da EM (7).”*

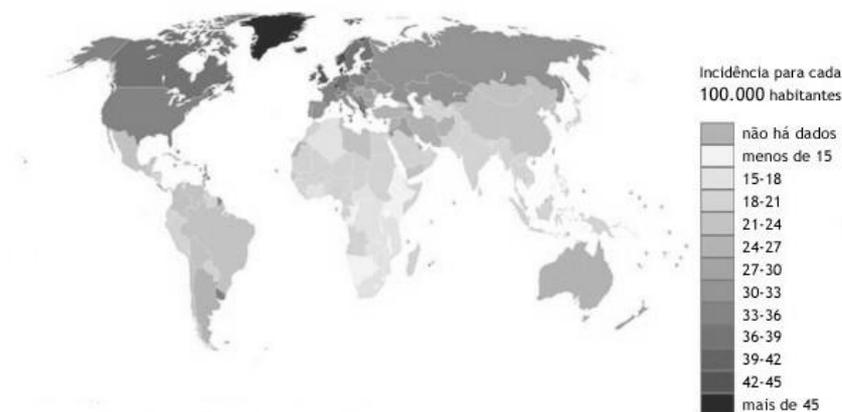


Figura 4 - Distribuição geográfica da esclerose múltipla (16).

Outro fator importante e que está associado também ao fator ambiental é a **vitamina D**, visto a absorção desta diferir consoante os locais. Quando a pele fica exposta à luz solar, o organismo sintetiza vitamina D. Sendo assim, as pessoas que crescem em climas temperados podem ter um nível menor de vitamina D. Pessoas com um nível baixo de vitamina D têm mais probabilidade de desenvolver esclerose múltipla. Além disso, em pessoas que apresentam a doença e baixos níveis de vitamina D, os sintomas parecem ocorrer mais frequentemente e ser mais graves. Mas não se sabe como a vitamina D pode proteger contra a doença. O clima onde passam os anos posteriores não modifica as possibilidades de manifestação da doença (5,13).

A **idade** mostra-se também importante na manifestação da doença, já que esta ocorre em maior número em adultos jovens entre os 20 e os 40 anos (2,4,6,7).

A esclerose múltipla é 2 a 3 vezes mais comum em mulheres do que nos homens, sugerindo que as hormonas poderão desempenhar um papel significativo na suscetibilidade à doença. Assim sendo o **género** deve ser tido em conta (4,7).

O **fator hereditário** é equacionado visto que se sabe que até certo ponto a esclerose múltipla é hereditária. Resultados de estudos em gémeos verdadeiros (homozigóticos) vieram tornar este ponto claro. Se a doença fosse definitivamente hereditária deveria afetar não apenas um, mas os dois gémeos. Mas as probabilidades de isto acontecer na EM não são de 100%, mas sim de 25%. No que diz respeito aos membros de uma família com EM, estes têm um risco maior de contrair a doença do que alguém sem familiares com EM. A esclerose múltipla também é mais provável de se desenvolver em pessoas com certos marcadores genéticos na superfície das células, chamados antígenos de leucócitos humanos. Esses marcadores ajudam o corpo a distinguir o próprio do não próprio e, assim, saber quais substâncias atacar. A nível mundial, observam-se diferenças nítidas na incidência da EM: afeta principalmente pessoas de raça branca, apesar de ocorrer nos vários grupos étnicos. Este facto pode igualmente apontar para um fator hereditário entre as causas da EM. Presentemente, em algumas doenças hereditárias, sabemos que é possível assinalar a posição exata onde o fator hereditário se localiza no nosso material genético, os cromossomas. Infelizmente, na EM a investigação científica ainda não chegou aos mesmos resultados (2,4,5,7,8,13,15).

<i>Relação com a pessoa com EM</i>	<i>Risco aproximado (%)</i>	<i>Risco aproximado para a população em geral</i>	<i>Partilha genética com a pessoa com EM (%)</i>
População geral	0.2	1	0
Parentes de 1º grau	3-5	15-25	50
Gêmeos dizigóticos	3-5	15-35	50
Gêmeos monozigóticos	38	190	100
Pessoas adoptadas	0.2	1	0
Meios-irmãos	1.3	6.5	25
Filhos de casais com EM	30.5	152.5	50

Figura 5 - Dados relativos à população do norte da Europa que vivem num clima temperado, análise da influência do fator hereditário no risco de ocorrer esclerose múltipla (8).

“Os **vírus** foram apontados em muitas pesquisas com possíveis ligações com a EM, talvez devido a algum tipo de doença viral contraída na infância (possivelmente herpes vírus ou retrovírus). Mas até ao momento não foram encontradas provas seguras da existência de um vírus específico responsável pela EM. Existem algumas teorias sobre a influência da dieta nas probabilidades de contrair EM, mas a ligação não é muito clara (7).”

“Um outro fator de extrema importância é a esclerose múltipla ser uma **doença auto-imune**, devido ao sistema de defesa do organismo, também conhecido como sistema imunológico. São os próprios doentes que sofrem de EM que produzem reações inflamatórias contra o seu próprio tecido nervoso, daqui o termo auto. O sistema imunológico, nestas doenças, volta-se contra partes do organismo, em vez de atacar os inimigos do exterior, tais como os vírus ou as bactérias que causam as doenças. De forma genérica, as reações inflamatórias ocorrem apenas quando o sistema imunológico reage a vírus e bactérias que penetram no organismo. Mas em casos excepcionais, pode ocorrer uma reação inflamatória contra tecidos ou partes do próprio organismo, tal como acontece com a mielina na EM ou com as articulações na doença reumática. Por esta razão tanto a EM como as doenças reumáticas são conhecidas por doenças auto-ímmunes. Um argumento a favor da EM como doença auto-imune reside no fato de ser possível causar lesões semelhantes à EM em animais de laboratório administrando-lhes uma solução de tecido nervoso que ativa o sistema imunológico. Outro argumento resulta no fato de as doenças auto-ímmunes serem mais frequentes nas mulheres do que nos homens (como é o caso da EM) (7).”

O **tabagismo** e a própria **dieta** podem influenciar o aparecimento da doença, não existindo até ao momento conhecimento em relação ao motivo (3,5,7,17).

“A EM é causada por uma combinação de fatores, acredita-se que a EM seja causada por uma combinação de fatores. É provável que as pessoas com EM, por razões hereditárias, sejam, até certo ponto, propensas a desenvolver a doença. Então, um fator ambiental desconhecido poderá ativar o sistema imunológico, conduzindo a uma doença auto-imune, que ataca posteriormente a substância branca do sistema nervoso central (7).”

C - Sintomas

Em geral, a esclerose múltipla manifesta-se no período inicial na vida adulta. Pode revelar-se ativa durante um breve espaço de tempo e reincidir anos mais tarde. Os sintomas variam segundo as partes afetadas do encéfalo e da medula espinal, como mostra a figura 6. Estes sintomas podem ocorrer isoladamente ou combinados e prolongar-se por várias semanas ou meses. Em certos casos, as recaídas podem ser precipitadas por traumatismos, infeções, esforços físicos ou tensão emocional (2).

Os surtos variam consideravelmente na sua severidade de pessoa para pessoa. Em algumas, a doença pode manifestar-se em surtos ligeiros e longos períodos sem sintomas ao longo da vida, com muito poucos efeitos permanentes. Outras têm uma serie de surtos que as deixam com alguma incapacidade mas cessa a deterioração posterior. Outras ainda, ficam cada vez mais incapacitadas a partir do primeiro surto e acabam por ficar acamadas e dependentes no período inicial da meia-idade. Um pequeno grupo de doentes fica totalmente incapacitado no primeiro ano (2).

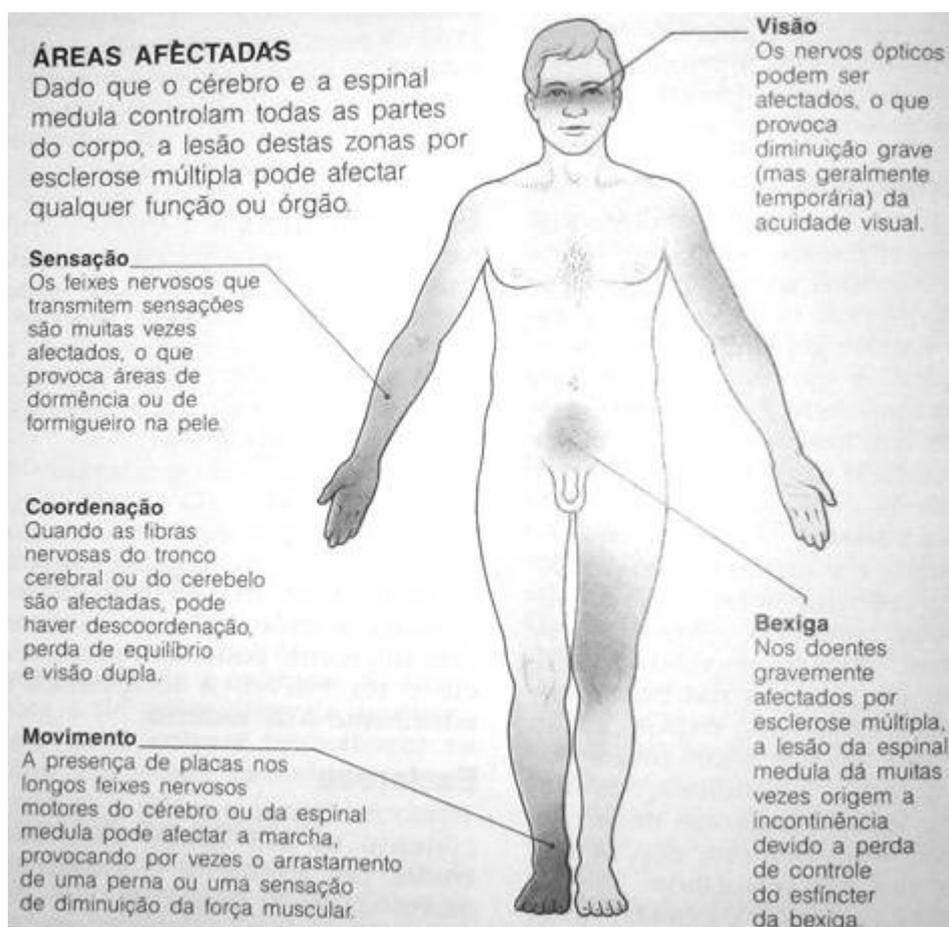


Figura 6 - Sintomas da esclerose múltipla (2).

C.1 – Depressão

Há muito tempo que a depressão e a ansiedade são descritas em pacientes afetados com esclerose múltipla, mas apesar da prevalência significativa destes distúrbios psicológicos, a etiologia deste continua ainda em debate. Associado ao fundamento psicológico dos sintomas de depressão é encontrado o medo e frustração da progressiva incapacidade e na imprevisibilidade do curso da doença e por outro lado a depressão como uma causa orgânica relacionada com uma possível desconexão a nível cortical ou subcortical nas áreas de projeção do sistema límbico. A depressão é a patologia psiquiátrica mais comum na esclerose múltipla. Nestes pacientes caracteriza-se por irritabilidade, raiva preocupação, perda de esperança, pessimismo, associado a uma perda geral de energia, perturbações de sono, perdas de peso e falta de interesse, mais do que propriamente apatia, isolamento, sentimentos de culpa e de auto-depreciação. Sintoma como perturbações do sono, disfunção sexual e dificuldades de concentração, insónia, perda de apetite e dificuldades de memória são sintomas de depressão que podem aparecer mascarados pelos próprios sintomas da esclerose múltipla (2,3,4,8).

Quando se está perante um quadro de depressão, este deve ter a mesma avaliação cuidadosa como qualquer outro sintoma de esclerose múltipla. Esta pode ocorrer a qualquer pessoa e em qualquer fase da doença. As pessoas que apresentam maior nível de incapacidades nem sempre são as mais propensas a ter uma depressão. Não indica qualquer tipo de fraqueza emocional, pelo que não deve ser escondido, não é algo que se consiga evitar ou controlar apenas com força de vontade (2,3,4).

A depressão adiciona morbilidade à esclerose múltipla aumentando o risco de suicídio, que se revela 7 vezes maior que o da população em geral e do que a maioria das doenças neurológicas. O tratamento e controlo deste sintoma passam pela administração de anti-depressivos e o recurso a terapia cognitivo-comportamental (2,3,4,8).

C.2 – Declínio cognitivo

Cerca de 50% dos pacientes apresentam alterações neuropsicológicas que podem afetar drasticamente o quotidiano. A memória é a função cognitiva mais frequentemente lesada. A esclerose múltipla provoca dificuldades quer ao nível da aquisição de nova informação, quer na recuperação processada anteriormente. A função de meta-memória encontra-se deteriorada, por outro lado a memória procedimental está ileso (2,3,4,8).

Outras funções cognitivas são afetadas como o processamento espaço-visual, rapidez motora e tempo de reação, leitura em voz alta e reprodução de imagens, bem como a capacidade de raciocínio abstrato e fluência verbal. As alterações cognitivas podem interferir negativamente na qualidade de vida dos doentes, pois possuindo disfunções a nível cognitivo têm possibilidades mais reduzidas de terem um emprego relativamente estável, dificuldades na realização das tarefas domésticas o que os torna muitas vezes dependentes dos outros em atividades quotidianas. Uma pessoa pode apresentar dificuldades em apenas uma ou em várias áreas cognitivas (2,3,4,8).

Os efeitos provocados pelas alterações cognitivas podem ser minimizados através do uso de técnicas de reabilitação, promovendo uma melhor estruturação e organização da vida dos pacientes (2,3,4,8).

As mudanças podem ocorrer em qualquer fase do curso da doença, até mesmo como primeiro sintoma da esclerose múltipla. No entanto, estando relacionada com o número de lesões é mais comum em estados mais avançados da doença. Apesar de poder ocorrer em qualquer tipo de esclerose múltipla é mais provável no tipo progressivo. Estas alterações evoluem de forma lentamente, mas é difícil reverter o processo depois de este se ter iniciado (2,3,4).

O reconhecimento precoce, avaliação e tratamento são importantes para as alterações cognitivas podem afetar de forma evidente a qualidade de vida do doente. Os primeiros sinais podem ser subtis como dificuldade em encontrar a palavra certa, problemas em recordar tarefas realizadas no quotidiano, dificuldade em tomar decisões, bem como dificuldade em acompanhar tarefas ou conversas. Existem estudos que procuram a identificação de formas de estabilizar ou melhorar a condição cognitiva, pois tem sido observado que todos os medicamentos que modificam a doença têm demonstrado reduzir o acúmulo de lesões desmielinizantes (2,3,4).

C.3 – Alterações emocionais

Além dos sintomas físicos a esclerose múltipla tem consequências emocionais. A adaptação a uma doença que se mostra imprevisível não é fácil, havendo o risco de ocorrer progressão ao longo do tempo levando a alguma deficiência físicas. No entanto a própria desmielinização das fibras nervosas pode levar a alterações emocionais. O processo de luto é o primeiro passo para se adaptar às mudanças que vão ocorrendo (2,3,4).

O sofrimento emocional pode muitas vezes ser difícil de distinguir da depressão. O sofrimento causado por uma mudança ou perda recente é normalmente limitado no tempo. A depressão clínica é mais persistente, com sintomas que levam entre semanas a vários meses. Embora o sentimento se possa resolver por si só, o acompanhamento profissional pode mostrar-se vantajoso. Para ansiedade severa, medicação também pode ser necessária para obter alívio mais eficaz (2,3,4).

As alterações mais comuns a nível emocional são a tristeza, preocupação, medo, irritabilidade e ansiedade. A esclerose múltipla leva a momentos de tensão que inevitavelmente criam *stress* no quotidiano, pelo fato da progressão da doença ser imprevisível, bem como o aparecimento de novo surto. O *stress* crónico enfraquece o sistema imunológico aumentando a probabilidade de surgir alguma doença (3,4).

A irritabilidade pode manifestar-se de forma rápida e imprevisível, sendo identificado pelos que rodeiam o doente como episódios frequentes de raiva (2,3,4).

De forma menos comum podem manifestar-se comportamentos de euforia ou desinibição sexual. Uma pessoa com euforia parece ser irrealista, despreocupada sobre os problemas. Essa expressão de felicidade está mais relacionada com a alteração da cognição do que com a uma mudança de humor (2,3,4).

C.4 – Fadiga

A fadiga é dos sintomas mais comuns na esclerose múltipla, atingindo cerca de 80% dos doentes. A sua causa na esclerose múltipla é no entanto desconhecida (2,3,4).

A fadiga pode ser definida como um sentimento avassalador de cansaço, falta de energia ou sentimento de exaustão. Existe um ciclo recorrente e contínuo entre fadiga e o declínio cognitivo, na medida em que a fadiga condiciona a atividade cognitiva o que acarreta um esforço acrescido na realização de tarefas de cariz profissional e doméstico, provocando uma exacerbação da fadiga sentida (2,3,4,8).

A fadiga surge mais frequentemente na segunda metade do dia, tendo elevado impacto nas atividades diárias, interferindo a nível profissional, familiar e social. A fadiga pode anteceder um surto ou pode ser crónica, constantemente presente ao longo da doença. Alguns fatores apontados como possíveis causadores de fadiga a considerar são o aumento da temperatura corporal que cria instabilidade ao nível da condução nervosa, a presença de depressão que provoca o agravamento dos sintomas de fadiga e a presença de dor física. Alterações na substância cinzenta podem agravar também o estado de fadiga como lesões neuronais deposição de ferro, desmielinização, inflamação ou disfunção nos canais de sódio no sistema nervoso central ou periférico (2,3,4,8).

O exercício físico controlado e moderado de acordo com as características do paciente tem sido relatado como uma forma de ultrapassar ou minimizar os efeitos sentidos pela fadiga. Como a fadiga pode estar associada a outro problema de saúde é importante o correto diagnóstico (2,3,4,8).

C.5 – Fraqueza

A fraqueza muscular, é um sintoma comum na esclerose múltipla que pode ocorrer em qualquer parte do corpo. O primeiro passo para controlar a fraqueza é determinar a sua causa. Pode ter como causa a desconexão de alguns músculos por falta de uso, devido à pouca atividade que estes doentes acabam por realizar por todos os outros sintomas que apresentam. Assim os músculos que tenham sido afetados pela doença acabam também por se tornarem mais fracos. Neste caso um plano realizado por um fisioterapeuta pode ajudar na recuperação tendo em conta as limitações apresentadas (2,3,4).

A desmielinização das fibras nervosas e no cérebro que estimulam os músculos pode levar também a fraqueza. Os músculos não recebem os impulsos nervosos, que os levariam a funcionar corretamente. Neste caso a execução de treino com pesos não se mostra vantajoso, podendo até aumentar a sensação de fraqueza e fadiga. O importante será manter o tónus dos músculos constante e regular, tendo o fisioterapeuta um papel muito importante. A fraqueza nas pernas pode afetar a mobilidade, enquanto a fraqueza na parte superior do corpo e braços podem afetar a atividade diária (2,3,4).

C.6 – Dor

Muitas vezes a dor é subestimada e o impacto desta nas vidas dos doentes com esclerose múltipla também. Os sintomas de dor podem instalar-se por mais de um mês e podem sofrer incrementos com a idade do paciente e progressão da doença. Alguns sintomas dolorosos mais comuns são resultado do progresso da própria esclerose múltipla (4,8).

Síndromes	Tipos de dor	Caracterização
Síndromes de dor agudo	Neuralgia do trigémeo	A neuralgia do trigémeo afecta a primeira, segunda e terceira distribuição do primeiro nervo craniano. Frequentemente apontado como o primeiro sinal de MS. Este tipo de dor pode ser causado por um placa desmielinizante na raiz do nervo. Pode durar de alguns segundos a um minuto.
	Sinal de Lhemitte	Usualmente causado por uma lesão na corda cervical. É descrito como uma sensação de um forte choque eléctrico, que se expande através do corpo.
Síndrome de dor não aguda causada pelo processo da EM	Neurite Óptica	Inflamação do nervo óptico, sendo um sinal precoce de EM.
	Espasticidade	É uma desordem motora com os seguintes sintomas: reflexos exagerados nos tendões, rigidez, contracções e espasmos musculares violentos. A dor e os espasmos nocturnos podem causar perturbações de sono e as contracções agudas provocar lesões permanentes.
	Espasmos e câibras	Os espasmos e as câibras são repentinos, imprevisíveis e poderosos o suficiente para lançar o paciente para uma cadeira de rodas. Estes resultam de lesões ocorridas no limbo posterior da cápsula interna.
	Síndrome complexo de dor regional	Relativamente raro em paciente com EM. A dor pode transmitir uma sensação lancinante, de queimadura ou de punhaladas. Este tipo de dor tende a ser mais severo durante a noite, o que provoca perturbações a nível do sono.

Figura 7 - Algumas síndromas de dor associadas a esclerose múltipla, principais consequências e suas características (8).

O tratamento à dor passa por fármacos, cirurgia e outras terapias ocupacionais e alternativas que levam à diminuição deste sintoma. O tratamento farmacológico pode não ser bem sucedido nos primeiros fármacos administrados, contudo, combinações entre substâncias diferentes podem conseguir aliviar a dor (2,3,4,8).

C.7 – Tonturas e vertigens

As tonturas são um sintoma comum na esclerose múltipla. As pessoas podem sentir-se sem equilíbrio ou assustadas. Menos frequentemente, podem ter a sensação de vertigem. Esses sintomas são devidos a lesões em áreas que coordenam a entrada visual, espacial e outras necessárias para o cérebro manter o equilíbrio. Outras situações que podem causar tonturas incluem inflamação do ouvido médio e tumores benignos do nervo acústico que conecta o ouvido ao cérebro (2,3,4).

C.8 – Problemas de visão

Em muitos casos os problemas de visão são o primeiro sintoma de esclerose múltipla. Um dos motivos pode ser uma inflamação do nervo ótico, que controla os movimentos oculares e coordenação visual. Esta inflamação pode resultar numa visão desfocada ou mesmo cegueira num dos olhos (2,3,4).

O nistagmo, ou movimentos oculares horizontais ou verticais descontrolados, podem ser leves, apenas ocorrendo quando a pessoa olha para o lado, ou podem ser graves o suficiente para prejudicar a visão. Alguns medicamentos e prismas especiais foram relatados como sendo bem sucedidos no tratamento das alterações visuais causados pelo nistagmo e pelo distúrbio relacionado ao movimento ocular (2,3,4).

Diplopia, ou visão dupla, ocorre quando os músculos que controlam um movimento particular do olho não são perfeitamente coordenados devido à fraqueza em um ou ambos os pares de músculos. Quando as imagens não estão adequadamente fundidas, a pessoa recebe uma falsa imagem dupla. A visão dupla pode aumentar com a fadiga, por exemplo, com leitura prolongada ou trabalho no computador. Descansar os olhos periodicamente ao longo do dia pode ser benéfico. As lentes especiais raramente são recomendadas porque o sintoma tende a ser transitório (2,3,4).

C.9 – Entorpecimento ou Formigueiro

A paralisia do rosto, corpo ou extremidades (braços e pernas) é um dos sintomas mais comuns da esclerose múltipla. Muitas vezes, é o primeiro sintoma experimentado por aqueles que eventualmente foram diagnosticados com esta doença. O entorpecimento pode ser leve ou tão grave que interfere na capacidade de usar a parte afetada do corpo. Por

exemplo, uma pessoa com pés muito adormecidos pode ter dificuldade em andar. Afetando as mãos pode prejudicar a escrita ou a retenção de objetos com segurança. As pessoas que têm entorpecimento facial severo devem ter muito cuidado ao comer, pois podem morder involuntariamente a boca ou a língua. As pessoas com entorpecimento sobre outras partes do corpo devem ter cuidado com água quente e outras fontes de calor, pois podem sofrer uma queimadura sem perceber (2,3,4).

Não existem medicamentos para aliviar o entorpecimento. Felizmente, no entanto, a maioria dos casos de dormência não são incapacitantes e tendem a resolver-se espontaneamente (2,3,4).

C.10 – Espasticidade

A espasticidade refere-se a sensações de rigidez e uma ampla gama de espasmos musculares involuntários (contrações musculares sustentadas ou movimentos repentinos). A espasticidade pode ser tão leve como a sensação de aperto dos músculos ou pode ser tão grave suficiente para produzir espasmos dolorosos e incontroláveis nas extremidades, geralmente das pernas. A espasticidade também pode produzir sensações de dor ou aperto nas articulações e nas costas, e podem causar dor lombar. Embora a espasticidade possa ocorrer em qualquer membro, é mais comum nas pernas (2,3,4).

A espasticidade pode ser agravada por movimentos repentinos ou alterações de posição, temperaturas extremas, humidade ou infeções, e pode até ser desencadeada por roupas apertadas. O tratamento da espasticidade e do aperto muscular por medicação e terapia física e ocupacional é necessário para prevenir contraturas dolorosas e incapacitantes nos quadris, joelhos, tornozelos, ombros e cotovelos. Sem tratamento, a espasticidade pode levar a complicações graves, incluindo contraturas e feridas por pressão (2,3,4).

C.11 – Dificuldades na marcha

A dificuldade em caminhar está presente num número elevado destes doentes, estando relacionado com vários outros sintomas como a fadiga, fraqueza, a espasticidade, perda de equilíbrio e défice sensorial. Melhorar a capacidade de uma pessoa caminhar confortavelmente e em segurança, enquanto evita quedas, é fundamental. As quedas além de causarem ferimentos, o tempo necessário para recuperar de ossos partidos ou músculos lesados pode piorar os problemas de mobilidade e reduzir a independência (2,3,4).

C.12 – Problemas urinários

A disfunção da bexiga, que ocorre em pelo menos 80 por cento das pessoas com esclerose múltipla, ocorre quando as lesões bloqueiam ou atrasam a transmissão de sinais nervosos em áreas do sistema nervoso central que controlam a bexiga e os esfíncteres urinários. Uma bexiga espástica (hiperativa) que é incapaz de manter a quantidade normal de urina, ou uma bexiga que não esvazia adequadamente pode causar sintomas como maior frequência de micção, hesitação no início na micção, micção noturna frequente, incontinência ou incapacidade de esvaziar a bexiga por completo (2,3,4).

A avaliação médica precoce é importante para determinar a causa dos sintomas urinários e escolher as estratégias de tratamento e tratamento adequadas. Nos casos mais graves, os problemas urinários não tratados podem levar a infecções sanguíneas (2,3,4).

Os sintomas urinários geralmente podem ser controlados com sucesso com modificações de estilo de vida, medicamentos, fisioterapia ou procedimentos de estimulação nervosa. As mudanças de estilo de vida podem incluir modificações da dieta, ingestão adequada de líquidos até algumas horas antes da hora de dormir (2,3,4).

C.13 – Problemas intestinais

A disfunção do intestino pode causar grande desconforto e constrangimento e pode agravar outros sintomas da esclerose múltipla, como espasticidade ou disfunção da bexiga . Obstipação e diarreia estão entre os problemas intestinais que podem ocorrer. Causas de obstipação incluem: ingestão de líquidos insuficientes, redução da atividade física e da mobilidade, e diminuição da motilidade (movimento dos alimentos através do trato intestinal (2,3,4).

C.14 – Problemas sexuais

Os problemas sexuais são muitas vezes sentidos por estes doentes, mas também são comuns na população em geral. A excitação sexual começa no sistema nervoso central, pois o cérebro envia mensagens aos órgãos sexuais ao longo dos nervos que atravessam a medula espinhal. Se a esclerose múltipla prejudica essas vias nervosas, a resposta sexual, incluindo a excitação e o orgasmo, pode ser diretamente afetada. Os problemas sexuais também são decorrentes de outros sintomas, como fadiga ou espasticidade, bem como de

fatores psicológicos relacionados à autoestima e mudanças de humor. A esclerose múltipla não afeta a fertilidade básica (2,3,4).

C.15 – Outros sintomas menos comuns

Outros sintomas podem ocorrer em doentes com esclerose múltipla, como problemas na deglutição ou na fala, tremor e convulsões, problemas respiratórios, prurido, dor de cabeça e mesmo perda de audição (2,3,4).

D – Tratamento

A esclerose múltipla é uma doença que, até ao momento não possui cura. Está disponível uma ampla gama de tratamentos que devem ser escolhidos de acordo com o paciente e a sua necessidade. Os tratamentos oferecidos atualmente para a esclerose múltipla procuram reduzir a atividade inflamatória e os surtos causados pela doença, permitindo uma melhoria na qualidade de vida do paciente e uma redução da incapacidade adquirida ao longo dos anos. Estes tratamentos podem ser classificados em tradicionais (glicocorticóides, imunomoduladores, imunossuppressores, anticorpos monoclonais, plasmaferése, imunoglobulina humana intravenosa, terapia combinada, estatinas) e alternativos e complementares (vitamina D, fisioterapia e terapia ocupacional) (1,2,3,5,6).

D.1 – Glicocorticóides

O uso de altas doses de metilprednisolona é o tratamento mais indicado para o controle dos surtos causados pela doença. Até ao momento, são poucos os estudos comparando doses e vias de administração das diferentes preparações dos glicocorticóides, ou mesmo demonstrando o benefício destes medicamentos sobre a recuperação natural dos surtos (1,5,6).

D.2 – Imunomoduladores

O tratamento com imunomoduladores pode ser considerado pelos médicos após a primeira crise, desde que o diagnóstico de esclerose múltipla seja estabelecido. O seu uso é indicado em pacientes com esclerose múltipla recidivante remitente e esclerose múltipla secundariamente progressiva com presença de surtos e ainda há incertezas da sua eficácia o tratamento da forma secundariamente progressiva sem surtos. Nas formas primárias progressivas mostram-se ineficazes (1,5,6,10).

Os imunomoduladores mais utilizados no tratamento da esclerose múltipla são o acetato de glatirâmero (*Copaxone*), o interferão beta 1a (*Avonex* e o *Rebif*), peginterferão 1a (*Plegridy*), interferão beta 1b (*Betaferon* e *Extavia*). Os interferões são citocinas produzidas por quase todas as células dos vertebrados em resposta a vírus, bactérias e outros antígenos. Tanto o interferão beta 1a quanto o interferão beta 1b, por atuarem na

inflamação do sistema nervoso central, são os imunomoduladores mais utilizados para o tratamento da esclerose do tipo recidivante remitente (1,4,10).

O acetato de glatirâmero (*Copaxone*) complementa o tratamento com os outros imunomoduladores, mas também poderá ser indicado como substituto no tratamento de esclerose em caso de falha no interferão. É um polímero de quatro aminoácidos (alanina, glutamina, lisina e tirosina), sendo uma cópia sintética da proteína básica da mielina. Reduz a frequência dos surtos e da taxa de progressão (1,4).

A via de administração dos imunomoduladores é variável, por exemplo: o interferão beta 1a é administrado por via subcutânea três vezes por semana (*Rebif* 22 mcg ou 44 mcg) ou intramuscular uma vez por semana (*Avonex* 30 mcg). O interferão beta 1b é administrado em dias alternados via subcutânea (*Betaferon* 8000UI). O acetato de glatirâmero por sua vez deve ser utilizado diariamente pela via subcutânea (*Copaxone*) (1,4,10).

Até ao momento estes medicamentos têm demonstrado eficácia parcial e a comparação entre as suas eficácias é problemática, pelo desenho individualizado de cada estudo. As avaliações neurológicas, a determinação de incapacidades e a caracterização de surtos têm sido critérios variáveis na metodologia dos estudos, tornando-os imprecisos e não padronizados. Por este motivo a dose ótima do medicamento, a via de administração mais efetiva, a frequência de aplicação das injeções e a duração do tratamento são assuntos ainda a discutir (4,10).

O mecanismo de ação destes medicamentos a esclerose múltipla ainda não é bem conhecido, pelo que é importante a introdução de novas técnicas de exame para melhor avaliação e compreensão dos efeitos benéficos destes medicamentos. Assim, por exemplo, a redução do número e volume de lesões em RMN provocadas por estes medicamentos não permite estabelecer claramente o seu benefício pois a relação entre as lesões ativas e o quadro neurológico ainda é imprecisa. Considerando que nas fases iniciais da doença os episódios de inflamação provocam sequelas variáveis, e que as perdas se tornam progressivas com a evolução da doença, uma das alternativas para avaliar o efeito terapêutico de um medicamento seria analisar a sua ação no atraso da atrofia cerebral decorrente da doença (4,10).

Na administração de imunomoduladores as principais alterações que ocorrem são hematológicas (linfopenia, neutropenia, leucopenia) e as hepáticas. Foram registados alguns casos de exacerbação de hepatite B e C, logo é importante realizar um acompanhamento com hemograma completo e da função hepática mensalmente no primeiro trimestre de tratamento e posteriormente a cada 4 meses, sendo aconselhada a suspensão no caso de

alterações. Os efeitos colaterais são geralmente transitórios e variam entre pacientes, com tendência a diminuir nos primeiros três meses, raramente levando à interrupção. Alguns dos efeitos colaterais associados ao uso de interferões são dores de cabeça, dores musculares, febre, fadiga e agravamento de sintomas inerentes à doença. No local da aplicação há relatos de dor, irritação na pele, nódulos subcutâneos e reações eritematosas, porém ocorre com maior incidência com o acetato de glatirâmero do que com o interferão e dependendo da via de administração, as administrações intramusculares levam a mais reações que as subcutâneas. No entanto o acetato de glatirâmero leva a menos efeitos colaterais e de menos gravidade. É importante ainda que mulheres em idade produtiva que estejam a utilizar o interferão beta devem usar meios anticoncepcionais seguros (1,10).

Existe uma tendência crescente de se iniciar precocemente a administração de imunomodulador na esclerose múltipla. Existem evidências de que o processo imunológico, que provoca lesão tecidual, se torna mais complexo com o tempo e resistente ao tratamento. O processo inflamatório permanece ativo mesmo nas fases de remissão da doença, sendo este o principal fator que contribui para o desenvolvimento de lesões irreversíveis nos axónios. Portanto o tratamento deveria ser iniciado logo após diagnóstico. Contudo embora não haja forma de identificar paciente com maior risco de progressão precoce, é sabido que um maior número de lesões em doentes recém diagnosticados esta relacionado com progressão clínica mais rápida. Desta forma, em vez de se iniciar o tratamento logo após o diagnóstico a todos os pacientes, poderia-se acompanhar a evolução do paciente por RMN no intuito de selecionar aqueles com maior número de lesões e que deveriam então receber os imunomoduladores mais precocemente (10).

O índice de abandono do tratamento com imunomodulador é de aproximadamente 25% dos pacientes nos dois primeiros anos e 27% após 5 anos de tratamento. A principal causa é a expectativa exagerada da eficácia do tratamento. Outro motivo da descontinuação é a perda de eficácia do próprio medicamento (1).

D.3 – Imunossuppressores

O tratamento com imunossuppressores iniciou-se na década de 60 e foi indicado para o controlo de recidivante-remitente, primariamente progressiva e secundariamente progressiva. Os principais imunossuppressores utilizados no tratamento da esclerose múltipla são a Ciclofosfamida, Azatioprina, Metotrexato, Ciclosporina, Cladribina e Mitoxantrone (1).

A Ciclofosfamida é um alquilante com potente ação citotóxica e imunossupressora. Após um ano de tratamento com a Ciclofosfamida existe redução do processo inflamatório. Além disso não há relato de efeito adverso grave da utilização deste medicamento (1).

A Azatioprina devido à sua atividade inibidora da proliferação celular foi um dos primeiros medicamentos utilizados em doenças auto-imunes. Por ser um antimetabolito da 6-mercaptopurina, a Azatioprina impede a síntese de ácido desoxirribonucleico e ácido ribonucleico. No entanto ao longo de toda a sua utilização concluiu-se que o efeito benéfico com este tratamento não é suficiente pelo que não deveria ser recomendado de forma generalizada a todos os pacientes. Após a redução de surtos, ao longo de alguns meses surgem efeitos colaterais como anemia, linfopenia, aumento das enzimas hepáticas, pancreatite e reativação de infeções virais. Surgiram ainda linfomas ou outros tumores relacionados com a utilização deste medicamento (1).

O Metotrexato é utilizado desde 1948 como antineoplásico para tumores sólidos e leucemias e para algumas doenças inflamatórias como artrite reumatoide e dermatomiosite. Foi utilizado para tratamento da esclerose múltipla inicialmente em 1972, sem resultados satisfatórios. Desde 1993 são realizados estudos da utilização do Metotrexato para o tratamento de esclerose múltipla e foram relatados melhoria de surtos e eficácia no controlo da progressão, contudo sem regressão (1).

A Cladribina é uma purina que se acumula nos linfócitos e induz a apoptose, produzindo uma depleção prolongada dos mesmos. Não existe eficácia clínica no tratamento da esclerose múltipla progressiva, porém demonstra eficácia na redução no número de lesões no encéfalo. O uso da Cladribina não modifica favoravelmente o número de surtos ou a progressão da incapacidade (1).

O mitoxantrone possui atividade antineoplásica e é utilizado com eficácia no tratamento de leucemia linfóide aguda, tumores de mama, fígado e carcinoma de ovário. Diminui a atividade das células T supressoras e inibe acentuadamente a atividade do linfócito B, reduzindo a produção de anticorpos, e macrófagos que se pensa serem responsáveis pela destruição da bainha de mielina. No entanto estão presentes efeitos colaterais como amenorreia, metrorragia, náuseas e alopecia, infeções urinárias, taquicardia, leucopenia e anemia (1,4,5).

D.4 – Plasmaférese

A plasmaférese é uma técnica de purificação extracorpórea de sangue projetada para remover partículas de grande peso molecular. A técnica é baseada na separação do plasma dos elementos celulares do sangue, por centrifugação ou filtração. Acredita-se que com a retirada das citosinas circulantes, produzidas pelo processo inflamatório, é possível interferir na evolução da doença numa fase aguda. A plasmaférese é considerada uma opção terapêutica para pacientes com doenças desmielinizantes agudas que não apresentam melhoria com corticosteroides em doses altas (1,5).

D.5 – Imunoglobulina humana intravenosa

Nos pacientes aos quais foi administrada esta imunoglobulina ocorreu a redução da taxa anual de surtos e redução da taxa de progressão (1).

D.6 – Terapia combinada

A associação de corticosteroide com imunossupressor ou plasmaférese foi amplamente utilizado em diversas formas de esclerose múltipla. A associação é utilizada para tratamento de pacientes que apresentem atividade inflamatória mais agressiva. A associação de imunomodulador com imunossupressor tem como finalidade a atividade terapêutica em vários pontos inflamatórios, aumentando a eficácia (1).

D.7 – Estatinas

Atualmente as Estatinas são utilizadas para diminuir o nível de colesterol sanguíneo. Mais recentemente estudos demonstraram que as Estatinas possuem efeito anti-inflamatório e imunomodulador devido à ação inibitória sobre o óxido nítrico sintetase e citocinas pró-inflamatórias. A inibição da óxido nítrico sintetase auxilia no tratamento da esclerose, pois o óxido nítrico é tóxico para os oligodendrócitos responsáveis pela regeneração dos axónios. O uso de lovastatina e sinvastatina em pacientes com esclerose múltipla leva à diminuição das lesões detetadas através de ressonância magnética nuclear, sem apresentarem efeitos colaterais que levem ao abandono da terapêutica (1).

D.8 – Fingolimode

O *Gilenya* (fingolimode) foi o primeiro medicamento para esclerose múltipla via oral aprovado em 2010 pelo FDA, em 2011 pelos países Europeus e ANVISA. É um modulador do recetor de esfingosina 1-fosfato, que age mantendo os linfócitos nos gânglios linfáticos, impedindo assim que estes passem a barreira hematoencefálica no sistema nervoso central, reduzindo desta forma a lesão inflamatória das células nervosas. É indicado como terapêutica única de modificação da doença com exacerbação-remissão muito ativa. Tem eficácia na redução da progressão de incapacidades e do aparecimento de novas lesões cerebrais em pacientes com esclerose múltipla do tipo remitente. Os principais efeitos colaterais causados pelo medicamento são arritmias no início do tratamento, infeções, aumento das transaminases hepáticas, diminuição da contagem de linfócitos na corrente sanguínea, aumento da pressão arterial e edema macular (maior probabilidade em doentes com diabetes *mellitus*) (1,4).

D.9 – Anticorpos monoclonais

Natalizumab

O *Tysabril* é um anticorpo monoclonal humanizado cujo mecanismo de ação é o de impedir a adesão celular da molécula integrina-4-natalizumabe. Foi projetado de forma a impedir a passagem pela barreira hematoencefálica de células imunes potencialmente perigosas. É um medicamento de administração oral indicado para tratamento da esclerose múltipla agressiva ou em casos de progresso apesar do tratamento com outras terapêuticas. Em 2008 dois pacientes submetidos a este tratamento apresentaram uma grave e rara infeção cerebral chamada leucoencefalopatia multifocal progressiva, sendo fatal, o que levou à retirada do medicamento do mercado americano em 2005. A FDA permitiu o retorno do medicamento em 2006, sendo que está documentado um risco aumentado em pacientes que utilizam em conjunto um imunossupressor (1,4).

Daclizumab

O daclizumab (*Zynbrita*) é um anticorpo monoclonal injetável criado em laboratório. Ele é projetado para inibir certas funções inflamatórias das células T e aumentar células imunes importantes que ajudam a regular o sistema imunológico (4).

Alemtuzumab

Alemtuzumab (*Lemtrada*) é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido ao CD52 (uma proteína na superfície de células imunes). Devido ao seu perfil de segurança é recomendado que este medicamento seja reservado a pessoas que tiveram uma resposta inadequada a dois ou mais fármacos para a esclerose múltipla (4).

Ocrelizumab

O ocrelizumab (*Ocrevus*) é um anticorpo monoclonal humanizado que visa linfócitos B CD20 positivos (um tipo de glóbulo branco), que contribuem para o dano do nervo na esclerose múltipla. É aprovado para o tratamento de pacientes com formas progressivas ou primárias progressivas (4).

D.10 – Teriflunomida

A teriflunomida (*Aubagio*), é um inibidor de síntese de pirimidina, é um composto oral que inibe a função de células imunes específicas que foram implicadas na esclerose. Está relacionado à leflunomida, um medicamento usado para tratar a artrite reumatóide. Teriflunomida pode inibir uma enzima chave requerida pelos glóbulos brancos (linfócitos) o que, por sua vez, reduz a proliferação de células imunes T e B, e também inibe a produção de produtos químicos imunológicos por células T (4).

D.11 – Fumarato de dimetilo

O fumarato de dimetilo (*Tecfidera*) é uma terapia oral, uma formulação que foi desenvolvida especificamente para esclerose múltipla. Embora o mecanismo de ação exato não seja conhecido, o fumarato de dimetilo inibe células e moléculas imunes e pode ter propriedades antioxidantes que podem ser protetoras contra danos ao cérebro e à medula espinhal (4).

D.12 – Tratamentos alternativos e complementares

Pacientes que realizam exercícios físicos regulares e mantêm uma dieta equilibrada apresentam muitos benefícios, tais como aumento ou pelo menos manutenção da força muscular, diminuição da fadiga, aumento da energia e resistência, aumento do controle intestinal e de bexiga e diminuição do sentimento de depressão. A acupuntura para tratar sintomas característicos da doença como ansiedade, depressão dor e fadiga pode ser utilizada como complementar ao tratamento (1,4,5,6).

D.12.1 – Vitamina D

Estudos atuais relacionam a deficiência em vitamina D com várias doenças auto-imunes, incluindo a esclerose múltipla, uma vez que interage com o sistema imunológico através da sua ação sobre a regulação e a diferenciação de células como linfócitos, macrófagos e células natural killer, além de interferir na produção de citocinas, levando ao aumento da imunidade inata e regulação da imunidade adquirida. Assim a vitamina D e seus análogos além de prevenir o desenvolvimento de doenças auto-imunes, podem ser utilizados também como tratamento (1,4,13).

D.12.2 – Fisioterapia

Através da fisioterapia existe a tentativa de minimizar as limitações impostas pela doença, maximizando a capacidade funcional, melhorando a qualidade de vida prevenindo complicações debilitantes, melhorando os movimentos, mantendo a força muscular (1,4,5, 6).

D.12.3 – Terapia ocupacional

Trata-se de uma ciência de reabilitação de saúde utilizada em pacientes com esclerose múltipla para melhorar a qualidade de vida tendo em consideração a necessidade e deficiência de cada paciente. O terapeuta ocupacional ao lidar com as limitações do paciente decorrentes do processo da doença, tem como objetivo tornar a sua vida melhor, sugerindo adaptações para realizar a sua higiene, alimentação, lazer e outras atividades diárias (1,4,6).

D.13 – Perspetivas futuras de tratamento

O transplante autólogo de células tronco é autorizado como alternativa em pacientes com esclerose múltipla que não respondem aos tratamentos imunossuppressores e/ou imunomoduladores. Consiste na destruição completa e transitória do sistema imune através de um imunossupressor associado a radioterapia. Em seguida ocorre reimplante das células tronco previamente retiradas. Pacientes tratados com esta técnica apresentaram boa tolerância (1).

A Novartis divulgou em 2011 que iria comercializar Cannabis sendo indicado para pacientes com esclerose múltipla que apresentem espasticidade. O mecanismo de ação é a ativação dos recetores cerebrais que ajudam a diminuir os sintomas dos espasmos (1).

Recentemente o Infarmed lançou normas orientadoras de apoio na decisão dos melhores fármacos a utilizar em cada situação, sendo que caso a caso deverá ser analisado com rigor de acordo com as características de cada doente (18).

Adultos	Síndrome clínica isolada	Surto remissão	EMSR grave em rápida evolução	Secundária progressiva c/ surtos	Progressiva recidivante
Formulações de IFN- β	1ª linha (A, I)	1ª linha (A, I)		1ª linha (A, I)	
Acetato de glatirâmero	1ª linha (A, I)	1ª linha (A, I)			
Fumarato de dimetilo		1ª linha (A, I)			
Teriflunomida	1ª linha (A, I)	1ª linha (A, I)			
Alemtuzumab		1ª e 2ª linha (A, I)	1ª linha (A, I)		
Fingolimod		2ª linha (A, I)	1ª linha (A, I)		
Mitoxantrona				1ª e 2ª linha (A, II)	1ª linha (B, II)
Natalizumab		2ª linha (A, I)	1ª linha (A, I)		

A terapêutica de 2ª linha com alemtuzumab, fingolimod ou natalizumab está recomendada na EMSR com doença ativa e resposta insuficiente a pelo menos um fármaco de primeira linha.
A terapêutica com mitoxantrona é *off-label* na União Europeia.

Figura 8 - Orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (18).

Parte 2

Relatório de Estágio

Introdução

O estágio curricular foi realizado numa farmácia comunitária em Tomar, Farmácia Dias Costa. Tendo como orientadora a D^{ra} Gracinda Mourisca que me acompanhou em todas as fases do estágio e nas diferentes tarefas realizadas durante o mesmo.

A farmácia está localizada na parte mais nova da cidade, com bons acessos e próximo do Centro de Saúde e Hospital, sendo uma farmácia com bastante movimento tendo clientes das várias faixas etárias, que permitiu no dia-a-dia ter contato com as mais diversas situações.

A – Importância no desenvolvimento como farmacêutica

O estágio em farmácia comunitária teve muita importância para a etapa final da minha formação como farmacêutica, tratando-se contudo de uma formação constante, em permanente atualização de conhecimentos.

Tratando-se do contato direto com os utentes, sendo eles o nosso foco principal, em que toda a nossa prestação se desenrola em seu benefício e satisfação.

É de extrema importância escutar os utentes e tentar entendê-los nos seus problemas e preocupações de forma a podermos ajudar como profissionais de saúde que somos.

O meu estágio da farmácia Dias Costa passou por várias etapas, participando em muitas das tarefas diárias realizadas na farmácia, em todas me empenhei ao máximo de forma a fazer parte da equipa da farmácia.

Foi útil observar e questionar sempre que não entendia algo, bem como ser chamada à atenção sobre a melhor forma de realizar cada tarefa.

B – Organização da farmácia

Em primeiro lugar debruçei-me sobre a organização da farmácia, no que diz respeito à localização e arrumação dos diversos produtos. Estes são divididos consoante as suas necessidades de armazenamento, como por exemplo temperatura mais baixa, como os produtos que se têm que ser guardados no frigorífico, como as insulinas, ou as vacinas da gripe.

Todos os produtos sujeitos a receita médica devem estar armazenados em armários ou gavetas, sem acesso direto dos utentes, sendo organizados segundo ordem alfabética, separados por forma farmacêutica e finalidade a que se destinam. Já os produtos de venda livre e dispositivos médicos, como por exemplo algumas vitaminas, são colocados para que estejam visíveis para os utentes. Produtos de dermocosmética estão acessíveis aos utentes para que se sintam à vontade na sua observação e escolha.

A organização do espaço é importante, sempre que necessário participei na mudança de disposição de alguns produtos de forma a melhorar a nossa ação perante os utentes. Esta situação é mais notória nos produtos mais sazonais, como por exemplo os protetores solares, com maior destaque por parte da farmácia nos meses de Verão, ou os suplementos que reforçam o sistema imunitário nas épocas mais propícias a casos de gripe.

Para certificar que todos os produtos se encontram em perfeitas condições de armazenamento, existem em locais distintos da farmácia e no frigorífico, termohigrómetros onde se registam continuamente a temperatura e a humidade. Semanalmente são retirados todos esses valores e arquivados devidamente.

A farmácia dispõe de zonas distintas como o laboratório para preparação de medicamentos manipulados, e também de uma sala de boas práticas, onde se realizam diversas determinações de parâmetros como a glicémia, administração de vacinas da gripe, pesagem de bebés, realização de rasteiros, bem como para atendimento mais resguardado de alguns utentes de forma a se sentirem mais à vontade.

C – Encomendas e devoluções

A entrada de encomendas é uma fase muito importante no circuito do medicamento, onde temos que conferir se o medicamento vem acondicionado nas condições requeridas, não danificado, corretamente faturado e de acordo com o pedido, não esquecendo o prazo de validade.

Ajudei na receção de encomendas, bem como na devolução e regularização de situações em não conformidade. Por vezes ocorrem erros nas encomendas, produtos em falta, prazos de validade demasiado curtos, bem como valor faturado à farmácia incorreto. Situações essas que são reportadas aos responsáveis, neste caso em concreto aos armazenistas para regularização posterior. De igual forma conferi prazos de validade, onde os medicamentos com prazo de validade inferior a 3 meses são retirados dos seus locais para posterior tratamento. Entre a retirada do seu local e posterior devolução os produtos devem ser colocados separadamente dos restantes. Estes produtos são devolvidos aos armazenistas ou diretamente aos laboratórios que os comercializam, sempre acompanhados que guia de devolução.

Após a entrada da encomenda os medicamentos são encaminhados para os respetivos locais, sendo que os produtos não sujeitos a receita médica são etiquetados com o preço correspondente.

D – Reposição de stocks

A reposição de *stocks* é uma tarefa contínua, na qual estive sempre atenta e presente para que tudo estivesse corretamente arrumado.

Após a receção de uma encomenda é necessário colocar tudo nos respetivos locais onde é importante a colocação do último produto a entrar na farmácia em local a ser retirado em ultimo lugar para assegurar que produtos e validades inferiores não ficam na farmácia até próximo do término do seu prazo de validade, “*first in first out*”. Não esquecendo as condições específicas exigidas por alguns produtos, como o caso dos medicamentos que têm que ser armazenados no frigorífico. Estes devem ser colocados de imediato no frigorífico logo após a sua chegada à farmácia vindo em caixotes devidamente refrigerados.

Colocamos as embalagens de forma a facilitar a sua identificação com cuidado em relação às dosagens diferentes, que infelizmente têm muitas vezes embalagens muito semelhantes o que pode dar origem a erros. Esta situação pode ocorrer também com medicamentos do mesmo laboratório, casos em que diferentes moléculas são comercializadas em embalagens muito semelhantes.

E – Serviços

Neste estágio participei em muitas atividades realizadas pela farmácia, como por exemplo na preparação de medicamentos manipulados, perante uma receita médica e segundo as técnicas e procedimentos adquiridos em farmácia galénica e tecnologia farmacêutica, sendo realizados em local próprio, com todos os utensílios necessários. Não esquecendo a importância da identificação da embalagem de acondicionamento do mesmo. Realizei também fichas de produção onde são registados com detalhe todos os componentes da formulação, a técnica, bem como os custos inerentes. Também os produtos químicos utilizados como matérias-primas são alvo de um registo contínuo.

Outros serviços que realizei diretamente junto dos utentes foram a medição da pressão arterial, glicémia, colesterol total e triglicéridos. Fazendo perante os resultados os conselhos necessários, alguns cuidados não farmacológicos uteis, bom como a recomendação de procurar médico ou dirigir-se ao Hospital sempre que a situação assim o justificasse.

Nesta farmácia e por ter realizado estágio nesta época, observei a administração de vacinas da gripe, a sua técnica e conselhos.

Existe também disponível o Valormed, onde regularmente são enviados em contentores próprios após registo, medicamentos entregues pelos utentes, fora de prazo ou de uso.

F – Atendimento

O atendimento ao público é uma parte fulcral na atividade farmacêutica.

Inicialmente é importante a adaptação ao programa informático, neste caso o Sifarma 2000®.

Existem passos distintos consoante estejamos perante uma receita médica ou não.

Nos casos em que o utente não tem uma receita médica temos que analisar a sua situação, as suas queixas e necessidades e aconselhar, se necessário medicamentos não sujeitos a receita médica, cuidados não farmacológicos e se for caso disso aconselhar a procurar o médico. Hoje em dia a nossa população recorre à automedicação em demasia e cabe-nos a nós tentar reverter essa situação aconselhando e mostrando os problemas de não realizar a medicação corretamente. Outro problema é a não adesão à terapêutica, neste caso mais frequente nos medicamentos prescrito pelo médico, pelo que devemos explicar corretamente a forma de tomar e insistir na duração do tratamento ou não sua continuidade no caso de medicação crónica.

Outro ponto importante e problemático é a polimedicação, mais evidente nos utentes mais idosos onde se deve ter em conta as interações com a medicação habitual. Esta tarefa é facilitada pelo registo informático de toda a medicação que o utente habitualmente adquire.

Quando estamos perante uma receita médica é necessário verificar se tem todas as informações sobre o utente, se se encontra dentro do prazo de validade e assinada pelo médico, bem como corretamente preenchida no que diz respeito à identificação dos medicamentos. Esta tarefa hoje em dia está facilitada pela implementação das receitas eletrónicas, no entanto temos de estar alerta de igual modo.

No decurso do atendimento devemos assegurar-nos que o utente não fica com nenhuma dúvida em relação à medicação e à forma de a efetuar corretamente, mostrando-nos sempre disponíveis para qualquer esclarecimento, para isto é importante adequar a nossa linguagem verbal e não-verbal à pessoa que temos à nossa frente.

G – Faturação

A faturação é um passo rigoroso a ser efetuado. Hoje em dia muitas das prescrições médicas são realizadas de forma eletrónica. Contudo, continuam a chegar à farmácia receitas manuais.

Diariamente estas devem ser revistas e conferidas. Após este passo devem ser ordenadas em lotes, com 30 unidade cada, no organismo correspondente.

No que diz respeito a participações complementares são enviadas fotocópias das receitas acompanhadas da certificação do subsistema, normalmente fotocópia do cartão.

São também enviados mensalmente todos os registos de saídas de psicotrópicos visto serem medicamentos de receita médica obrigatória.

Anualmente são enviados registos de movimentos de benzodiazepinas e psicotrópicos.

As receitas são enviadas para a ANF e para as entidades correspondentes, e os registos específicos são enviados para o Infarmed.

Conclusão

A farmácia Dias Costa proporcionou-me um estágio muito completo, tanto a nível de formação por parte de toda a equipa bem como por estar perante muitas situações diferentes devido aos muitos utentes que apresenta, sendo este o seu grande ponto forte.

Outro ponto forte de extrema importância foi a realização de muitos atendimentos aos utentes, pois aí sim são colocados à prova todos os conhecimentos adquiridos, vão surgindo dúvidas que nos levam à procura de mais informação de forma a realizar da melhor forma possível o atendimento aos utentes, indo sempre ao encontro das suas necessidades.

Posso contudo considerar que a questão da faturação e assuntos ligados a esta foram um ponto fraco, por ter tido menos contato com esta situação. Devido ao fluxo de utentes que esta farmácia apresenta, os farmacêuticos vêm a sua atividade diária mais direcionada ao aconselhamento dos utentes, sendo que as tarefas relacionadas faturação são realizadas por uma outra colaboradora.

O balanço é muito positivo com grande contribuição para a minha formação como farmacêutica.

Bibliografia

- 1 - Alves, B, et al. (2014). Esclerose múltipla: revisão dos principais tratamentos da doença. *Saúde e meio ambiente*. **3**, n.2: p. 19-34.
- 2 - Midgley, R, et al. (1990). *A-Z Home medical encyclopedia*. Dorling Kindersley Limited, London. 455-457.
- 3 - Esclerose múltipla. Acedido a 27 de julho de 2017 em: <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/doencas-a-z/esclerose-multipla>
- 4 - Nacional multiple sclerosis society. Acedido a 27 de julho de 2017 em: <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>
- 5 - Esclerose múltipla. Acedido a 27 de julho de 2017 em: <http://www.manuaismsd.pt/?id=94&cn=883>
- 6 - Esclerose múltipla. Acedido em 27 de julho de 2017 em: <http://gid.min-saude.pt/esclerose.php>
- 7 - Esclerose múltipla. Acedido a 27 de julho de 2017 em: <http://www.spem.pt/esclerose-multipla>
- 8 - Maia, L, et al. (2008). Esclerose múltipla: conhecer para desmitificar. *O portal do psicólogos*. p.1-14.
- 9 - Lima, F (2008). Esclerose múltipla. *Ciência médicas hoje*. p. 1 e 2.
- 10 - Tilbery, C, et al. (2000). Recommendations for the use of immunomodulatory drugs in multiple sclerosis: the BCTRIMS consensus. *Neuro-psychiatry archives*. Volume 58, n.3A.
- 11 - Rafael, O. *Esclerose múltipla*. Acedido em 27 de julho de 2017 em: <https://www.rafaeloliveiraneuro.com/esclerose-multipla>
- 12 - McDonald, W, et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. Volume 50, n.1: p. 1-10.
- 13 - Smolders, J (2008). Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal*. Volume 14, n.9: 1120-1224.
- 14 - Barreto, M (2013). A importância da atividade física para pessoas com esclerose múltipla: revisão de literatura. *EFDportes*. 180.
- 15 - Engl, M (2007). Risk Alleles for Multiple Sclerosis Identified by a Genomewide Study. *The new England journal of medicine*. Volume 357: 851-862.
- 16 - Esclerose múltipla, Aprenda a viver melhor. Acedido a 28 de julho de 2017 em: <http://esclerose-multipla0.webnode.pt/em-no-mundo/dados-estatisticos-/>

- 17 - Hawkes, C (2007), Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Multiple sclerosis journal*. Volume 13, n.5: 610-615.
- 18 - Orientações, Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Nº4 Março/2017 acedido a 27 de julho de 2017 em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/4_CNFT_Esclerose+M%C3%BAItipla/69b03432-969c-4976-8ab0-7ed3f83f7940