A importância da ressonância magnética no diagnóstico da esclerose

múltipla

Magnetic resonance imaging for the diagnosis of multiple sclerosis

importance

Patrícia Marinho Costa¹, Rafael Emídio de Oliveira².

¹Acadêmica de Biomedicina – Universidade São Francisco – USF

²Professor Dr. Rafael Emídio – Universidade São Francisco – USF.

Resumo

O objetivo deste artigo é demonstrar a importância da ressonância magnética como

modalidade de exame por imagem, no diagnóstico da esclerose múltipla. A ressonância

magnética (RM) é uma técnica sofisticada de diagnóstico não invasivo, o que justifica sua

grande solicitação para interpretação de certos sintomas. Ela possibilita ainda, a obtenção

de imagens tomográficas do tecido examinado, sem utilizar radiações ionizantes, permite a

diferenciação dos estados dos tecidos (saudáveis ou não), apresentando maior contraste em

relação aos tecidos moles quando comparada a outros métodos diagnósticos por imagem,

permitindo ainda adquirir imagens de diferentes planos (transversal, longitudinal e oblíquo)

e imagens volumétricas. A RM é o exame mais preciso, de acordo com Associação

Brasileira de Esclerose Múltipla, para o diagnóstico de esclerose múltipla. As lesões da EM

evidenciam-se à RM como pontos de hipersinal nas sequências de T2 e FLAIR, já em

outras modalidades de exame por imagem como a tomografia computadorizada (TC), essas

lesões são iso ou hipoatenuantes, podendo até mesmo mascarar lesões em muitos casos.

Portanto, fica evidenciado o importante papel que a ressonância magnética desempenha na

detecção e diagnóstico de casos de esclerose múltipla.

Palavras-chave: Esclerose múltipla, Ressonância magnética, diagnóstico.

Abstract

This article aims to demonstrate the importance of magnetic resonance as examination modality

imaging in the diagnosis of multiple sclerosis. Magnetic resonance imaging (MRI) is a

1

sophisticated technique of non-invasive diagnosis, which explains its great request for interpretation of certain symptoms. It also allows, obtaining tomographic images of the examined tissue, without using ionizing radiation, allows differentiation of the states of tissues (healthy or not), with higher contrast to the soft tissues when compared to other diagnostic imaging methods, while still allowing acquire images from different planes (transverse, longitudinal and oblique) and volumetric images. MRI is the most accurate test, according to the Brazilian Association of Multiple Sclerosis, for the diagnosis of multiple sclerosis. The MS lesions show up on MRI as points of hyperintensity in the sequences T2 and FLAIR, as in other examination modalities imaging such as computerized tomography (CT), these lesions are iso or hypoattenuating and may even mask injuries in many cases. Therefore, it is evident the important role that MRI plays in the detection and diagnosis of cases of multiple sclerosis.

Keywords: Multiple sclerosis, Magnetic resonance, diagnosis.

Introdução

Os primeiros estudos em ressonância magnética (RM) foram realizados em 1946 por dois grupos independentes: Edward Purcell em *Harvard* e Felix Bloch em *Stanford*, que estudavam os sólidos e os líquidos, respectivamente (Bloch *et al.*, 1946; Purcell *et al.*, 1946). De forma independente, realizaram pesquisas que colocaram em evidência a ressonância a partir de mecanismos de troca de energia entre forcas eletromagnéticas e certos núcleos atômicos, em consequência do movimento rotacional apresentado por esses núcleos, fato esse que os levou a receber em 1953 o premio Nobel de Física. Após todo o desenvolvimento dos aparelhos e técnicas, o primeiro exame de imagem por ressonância magnética (IRM) na América Latina foi realizado no Hospital Israelita Albert Einstein em 1986, em São Paulo, Brasil, a partir do equipamento *PHILIPS* de 0,5 tesla com gaiola externa (Nobrega, 2006).

A RM é uma técnica sofisticada de diagnóstico não invasivo, o que justifica sua grande solicitação para interpretação de certos sintomas (Pagani *et al.*, 2008). Ela possibilita ainda, a obtenção de imagens tomográficas do tecido examinado, sem utilizar radiações ionizantes, permite a diferenciação dos estados dos tecidos (saudáveis ou não),

apresentando maior contraste em relação aos tecidos moles quando comparada a outros métodos diagnósticos por imagem, permitindo ainda adquirir imagens de diferentes planos (transversal, longitudinal e oblíquo) e imagens volumétricas. O princípio da RM está baseado no comportamento do átomo de hidrogênio, que é um elemento abundante no organismo e que apresenta características simples, pois contém um único elétron e um único próton e ainda é sensível à campos magnéticos. Correntes elétricas geram campos magnéticos e os prótons, quando submetidos a campos magnéticos externos agem como pequenos imãs e alinham-se espontaneamente ao longo das linhas de força do campo. De modo que quando um paciente é submetido à um aparelho de RM, ele adquire um campo magnético próprio e a partir da incidência de ondas de radiofrequência (RF) é possível a obtenção de imagens (Hage, 2009).

As indicações da ressonância magnética podem ser para as mais variadas patologias e para as mais variadas doenças neurológicas, no entanto para o diagnóstico de esclerose múltipla, ela é o exame mais preciso, de acordo com Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM). A EM é uma doença crônica, inflamatória auto-imune e desmielinizante do sistema nervoso central, caracterizada por acometer a substância branca e apresentar áreas de inflamação, demielinização, perda axonal e gliose espalhadas pelo cérebro e medula espinal, onde células T ativadas por autoantígeno desconhecido, em indivíduos com uma predisposição, passam seletivamente da periferia para o sistema nervoso central (SNC) pela barreira hematoencefálica, e ao serem expostas novamente ao auto-antígeno iniciam uma reação inflamatória, evento primordial na patogênese da desmielinização (ABEM, 2016; Rovira, 2013). O resultado desses acontecimentos é um atraso/bloqueio completo da neurotransmissão, dando origem ao tecido cicatricial em diversas áreas do SNC e consequentemente às deteriorações neurológicas (Campos, 2015). Além da predisposição genética, existem fatores ambientais não identificados associados à esclerose múltipla (Zeigelboim, 2006). Um dos fatores ambientais não identificados está relacionado de forma diretamente proporcional à latitude, ou seja, quanto maior a latitude, maior a prevalência da doença. A prevalência é mais alta em mulheres caucasianas do que em outros grupos e etnias e a idade de acometimento varia dos 20 aos 50 anos, mas é possível encontrar indivíduos portadores da doença fora dessa faixa etária (ABEM, 2016).

A EM apresenta sintomatologia muito variada, sendo manifestada inicialmente na maioria dos casos, por neurite óptica, oftalmoplegia internuclear, encefalite, mielite transversa, ou manifestações sensitivas, como perda da sensibilidade no hemicorpo e manifestações motoras inespecíficas, como perda da força muscular, geralmente em um lado do corpo (Schulz, 2010). Em relação às alterações psicológicas a depressão é a mais habitual nos doentes com EM, podendo ser uma reação ao diagnóstico, um sinal da imprevisibilidade da doença, ou um efeito colateral do tratamento (Tiffani, 2014). Existem três tipos de EM e de acordo com a ABEM, o tipo mais encontrado da doença é a Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR) também chamada de Surto Remissão, cujos sintomas aparecem subitamente, evoluindo em surtos, com recuperação total ou parcial desses sintomas, podendo deixar sequelas ou não. A doença pode aparecer também na forma Primária Progressiva (EMPP) ou Secundária Progressiva (EMSP), onde EMPP possui sintomas progressivos, que se acumulam ao longo do tempo, porém não apresenta surtos, já a EMSP apresenta evolução de sintomas lentos e progressivos, sem surtos. Os surtos são períodos em que os sintomas da doença se manifestam de forma acentuada, podendo durar semanas (ABEM, 2016).

Um dos métodos para avaliação inicial de um paciente com suspeita de EM após o diagnóstico clínico, que é imprescindível, começa com a realização de RM devido à sua sensibilidade para descrever anormalidades focais na substância branca e/ou lesões clinicamente silenciosas, sendo útil para avaliar efeitos colaterais, respostas ao tratamento e perda de tecidos (Sahraian *et. al.*, 2010).

Em vista do exposto, o objetivo deste trabalho é demonstrar a importância da ressonância magnética como modalidade de exame por imagem, no diagnóstico da esclerose múltipla.

Materiais e métodos

Este artigo diz respeito a uma análise não experimental, uma revisão bibliográfica, que visa a coleta de dados sobre a ressonância magnética no diagnóstico da esclerose múltipla, realizada a partir de consultas a publicações de autores referência na área. Dessa forma, a revisão bibliográfica foi realizada a partir de livros específicos da área, de monografias e

dissertações e dos principais sites de busca de artigos científicos, tais como *National Center* for Biotechnology Information (NCBI) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Para a pesquisa, foram utilizados os termos: "ressonância magnética", "magnetic resonance", "esclerose múltipla" e "multiple sclerosis". Foram encontrados treze artigos, três monografias/dissertações e dois livros que discorrem sobre o assunto, os quais foram estudados e compendiados.

Resultados e Discussão

Parâmetros clínicos são adotados tanto para o diagnóstico quanto para a distinção do subtipo de esclerose múltipla, entretanto os aspectos transitórios e variabilidade da clínica podem atrapalhar ou atrasar o diagnóstico e o início do tratamento. Por isso, critérios têm sido aperfeiçoados e desenvolvidos, com o intuito de incluir a ressonância magnética no diagnóstico e no seguimento evolutivo da EM para que junto com a clínica ela possa fornecer mais bases para o diagnóstico (Schulz, 2010), tendo em vista que não existe teste diagnóstico definitivo para esclerose múltipla. Para que um diagnóstico seja concluído necessita-se da documentação de duas ou mais áreas diferentes do sistema nervoso central afetadas (seja em forma de lesão ou de placa) e ainda dois ou mais episódios dissociados de surtos, geralmente descritos como uma disfunção neurológica (Campos, 2015). De acordo com os critérios radiológicos Barkoff, (que leva em conta apenas o exame por imagem) para o diagnóstico de EM devem ser preenchidos pelo menos três dos quatro critérios para a confirmação da doença através de imagens de RM: (1) Nove lesões hiperintensas em T2 ou 1 lesão com realce com gadolínio em T1; (2) Pelo menos uma lesão justacortical; (3) Pelo menos uma lesão infratentorial; (4) Pelo menos três lesões periventriculares (Campos, 2015). A identificação de lesões no SNC disseminadas no tempo (DIT) e no espaço (DIS), ou seja, ocorrendo em mais de um local em diferentes momentos da vida, pode ser alcançada com uma combinação de exames clínicos e por imagem de acordo com McDonald e Swanton, como mostra o quadro abaixo (Leite, 2011):

Tabela1: Evolução dos critérios DIT e DIS:

	Disseminação espacial (DIS)	Disseminação temporal (DIT)
McDonald 2001	Três ou mais dos seguintes critérios: • 9 lesões com alto sinal em T2, no cérebro,* ou uma lesão com realce ao gadolínio; • 3 ou mais lesões periventriculares; • 1 ou mais justacortical; • 1 ou mais periventricular; • 1 ou mais infratentorial. * Obs.: Apenas uma lesão medular pode substituir uma lesão cerebral.	Pelo menos um dos seguintes critérios: Uma lesão com realce ao gadolínio em um período maior ou igual a três meses do evento clínico inicial; Uma nova lesão com alto sinal em T2 em relação ao exame basal.* A imagem basal deve ser realizada em um período inferior a 3 meses do evento clínico inicial.
McDonald 2005	Três ou mais dos seguintes critérios: • 9 lesões com alto sinal em T2* ou uma lesão com realce ao gadolínio; • 3 ou mais lesões periventriculares; • 1 ou mais justacortical; • 1 ou mais periventricular. * Obs.: Podem ser contadas lesões medulares e cerebrais em conjunto, sendo que qualquer número de lesões medulares pode substituir lesões cerebrais.	Pelo menos um dos seguintes critérios: • Uma nova lesão com realce ao gadolínio em um período maior ou igual a três meses do evento clínico inicial, sendo que esta lesão deve estar localizada em sítio distinto da manifestação clínica inicial; • Uma nova lesão com alto sinal em T2 em relação ao exame basal.* * A imagem basal deve ser realizada após um intervalo de pelo menos 30 dias do evento clínico inicial.
Critério atual* Swanton 2006	Pelo menos uma lesão em 2 compartimentos distintos característicos da EM (periventricular, justacortical, infratentorial ou medular).	Uma nova lesão com alto sinal em T2, em qualquer momento, independentemente do intervalo em relação à imagem basal.

Fonte: Leite, 2011, p. 434.

A RM convencional com ponderações em FLAIR, T2 e em T1 com contraste é o método de avaliação padrão para confirmar o diagnóstico EM, pois permite diferenciar lesões ativas e inativas. As diversas ponderações utilizadas em RM servem para diferenciação de densidades, identificando o conteúdo ou formação dos achados na imagem (Campos, 2015). As imagens com ponderações em T2 são as mais sensíveis para a análise de disseminação da doença, possuindo especificidade apenas moderada. Já as ponderações em T1 após a injeção de gadolínio oferecem maior especificidade, sendo que atualmente as recomendações inclinam-se a valorizar a associação das duas técnicas para atingir maior precisão (Leite, 2011). A ruptura da barreira hematoencefálica que resulta no consequente aumento da permeabilidade vascular, permite que o contraste intravenoso (gadolínio) extravase para dentro do parênquima, evidenciando por sua vez a atividade das placas desmielinizantes. As placas desmielinizantes realçadas pelo gadolínio são placas agudas ou em reagudização, elas persistem cerca de um mês; já as placas residuais permanecem

visíveis indefinidamente, em imagens ponderadas em T2, mas não apresentam realce após a administração de contraste, em decorrência da proliferação de astrócitos e resultante cicatrização (Campos, 2015). As imagens abaixo mostram algumas lesões características da EM:

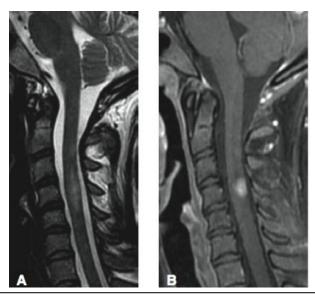


Figura 1: Lesão medular em esclerose múltipla. Imagem sagital ponderada em T2 (A) e imagem sagital ponderada em T1 pós-contraste (B) mostrando lesões no nível de C2–C3 e C4–C5, a última apresentando realce pósgadolínio. Fonte: Leite, 2011, p. 432.

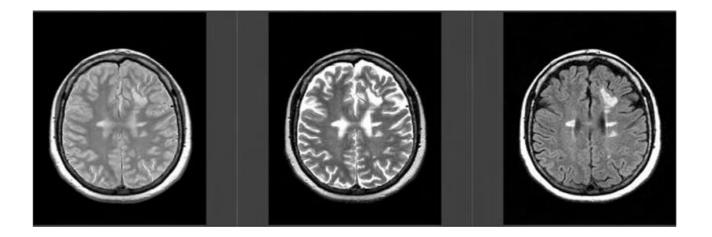


Figura 2: Imagens ponderadas em T1 pós-contraste, T2 e *FLAIR* axial de um paciente com EMRR. Observam-se múltiplas lesões hiperintensas com predominância periventricular. As lesões são geralmente ovoides ou possuem formato arredondado e seus eixos são perpendiculares à superfície do ventrículo. Fonte: Campos, 2015, p. 10.

As lesões da EM evidenciam-se à RM como pontos de hipersinal nas sequências de T2 e *FLAIR*. Já à tomografia computadorizada (TC), essas lesões são iso ou hipoatenuantes, podendo evidenciar realce nodular ou anelar após a injeção de contraste iodado endovenoso. Porém, a sensibilidade da TC é consideravelmente inferior à da RM na determinação de lesões, podendo negligenciar danos em muitos casos (Leite, 2011). Fato demonstrado em estudo, onde anormalidades nos exames de TC são encontradas em apenas 30 a 52% dos casos de pacientes portadores de esclerose múltipla, enquanto a ressonância magnética detecta de 87 a 10% dos casos (Minguetti, 2001).

A apresentação de lesões periventriculares com focos orientados radialmente é uma descoberta exclusiva da EM, os chamados "dedos de *Dawson*" ou *Dawnson's Fingers*, correspondem ao padrão de desmielinização patológica. São lesões multifocais no tronco cerebral, no cérebro e na medula espinal. Lesões maiores do que seis milímetros localizadas na substância branca periventricular, cerebelo, corpo caloso, tronco cerebral, ou medula espinhal são particularmente úteis para a identificação da patologia (Campos, 2015), como mostra a figura abaixo:

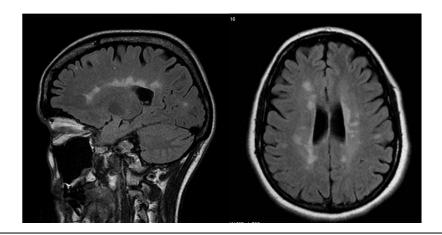


Figura 3: Sequencia sagital *FLAIR* mostrando seu aspecto radial e disposição periventricular, os "dedos de *Dawson*". Sequência axial *FLAIR* mostrando focos de hipersinal predominando em região periventricular e alguns subcorticais, respectivamente. Fonte: http://esclerosemultipla.com.br/2014/05/26/o-papel-daimagem-por-ressonancia-magnetica-no-diagnostico-e-seguimento-da-esclerose-multipla/.

Alguns autores apontam especificamente a ressonância magnética como melhor método de diagnóstico da EM: (1) para Bakshi, a ressonância magnética desempenha um

excelente papel na avaliação de esclerose múltipla (Bakshi, 2002); (2) Fernandes aponta que a Ressonância Magnética encefálica e medular desempenha papel Fundamental no diagnostico de EM (Fernandes, 2009); (3) A ressonância magnética é um método muito sensível para detecção das lesões da esclerose múltipla, principalmente se comparada à tomografia computadorizada (Minguetti, 2001); (4) imagens de ressonância magnética têm sido usadas com muito sucesso para o diagnóstico e acompanhamento da esclerose múltipla em consequência de suas excelentes propriedades, como a boa diferenciação de tecidos moles e alta qualidade de imagem, além de possibilitar imagens com diferentes informações de contrastes (Silva, et. al., 2012); (5) a TC não contribuiu muito para o diagnóstico da doença, já a RM tem demonstrado elevada sensibilidade para a identificação de lesões na substância branca (Carneiro, et. al., 2013); (6) A RM, ao contrário da TC, com suas diferentes ponderações proporciona a visualização da morfologia e anatomia, mas também permite acesso à aspectos fisiológicos quantificáveis referentes às lesões, como o grau de celularidade das lesões (Campos, 2013). Isso demonstra a grande relevância que a ressonância magnética possui se tratando do diagnóstico da esclerose múltipla, confirmando seu grande potencial no auxílio do diagnóstico clínico.

Conclusão

A ressonância magnética tem como característica promover uma sensível detecção da esclerose múltipla, sem expor o paciente à radiação e por isso tem ganhado cada vez mais importância e reconhecimento, sendo recomendada após a suspeita/diagnóstico clínico e para monitorização do caso durante e pós-tratamento. A combinação entre as ponderações e a utilização de contraste permitem uma melhor visualização das lesões e evitam que algum dano seja negligenciado. Este exame tem grande potencial para diferenciar as lesões escleróticas de outras doenças que a possam simular. Portanto, a ressonância magnética é de suma importância no diagnóstico da esclerose múltipla, porém deve ser sempre associada à outros métodos diagnósticos, principalmente com o método clínico, levando em consideração os sintomas apresentados pelo paciente.

Referências

BAKSHI, R.; BENEDICT, R. H. B; BERMEL, R. A., *et al.* T2 hypointensity in the deep gray matter of patients with multiple sclerosis: a quantitative MRI study. **Arch Neurol.** v. 59, p. 62-68. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11790232 Acesso em: 03 Nov 2016.

BLOCH, F; HANSEN, WW; PACKARD, M. The nuclear induction experiment. **Physical Review.** New York, v. 70, n. 7-8, p. 474-485, 1946. Disponível em: http://prola.aps.org/abstract/PR/v70/i7-8/p474_1 Acesso em: 05 Nov 2016.

CAMPOS, C.; SILVA, R.; RIBEIRO, M. M.; LANÇA, L. Lesões da substância branca por ressonância magnética: uma avaliação entre as ponderações DWI e T2 FLAIR. **Saúde & Tecnologia**. v. 9, p. 16-23, 2013. Disponível em: https://www.estesl.ipl.pt/sites/default/files/ficheiros/pdf/art_3_lesoes.pdf Acesso em: 03 Out 2016.

CAMPOS, D.S.C. **Esclerose múltipla**: Fatores nutricionais e fisiopatologia. 2015, p 32. Dissertação (Mestrado em Medicina). Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal, 2015.

CARNEIRO, C. C.; DINIZ, D. S.; CRUZ, F. F. A.; CHEN CHEN, L. Importância da ressonância magnética no diagnóstico e controle da esclerose múltipla: um estudo com pacientes da Associação Goiana de Esclerose Múltipla. Revista da Universidade Vale do Rio Verde. v. 11, n. 2, p. 502-516, 2013. Disponível em: http://revistas.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/viewFile/1178/pdf_82> Acesso em: 14 Nov 2016.

FERNANDES, R. D. **Vivências de pessoas com esclerose múltipla.** 2009, p. 140. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública). Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal, 2009. Disponível em: < https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/12965/1/RF_tese%20mestrado.pdf> Acesso em: 29 Out 2016.

HAGE, M. C. F. N. S.; IWASAKI, M. Imagem por ressonância magnética: princípios básicos. **Ciência Rural**. Santa Maria, v.39, n.4, p.1287-1295, 2009. Disponível em: < http://www.scielo.br/pdf/cr/v39n4/a147cr1097.pdf> Acesso em: 23 Out 2016.

LEITE, C. C. **Neurorradiologia** – Diagnóstico por Imagem das Alterações Encefálicas. 2. ed. Guanabara Koogan, 2011. Disponível em: < https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2072-4/cfi/457!/4/4@0.00:0.00> Acesso em: 10 Nov 2016.

MINGUETTI, G. Ressonância Magnética na esclerose múltipla: Análise de 270 casos. **Arq. Neuro-Psiquiatr**. v. 59 n.3^a. São Paulo, 2001. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2001000400015> Acesso em: 10 Nov 2016.

NOBREGA, A. I. **Técnicas em Ressonância Magnética Nuclear** . 1. ed. ATHENEU, Rio de Janeiro, 2006.

PAGANI, E; BIZZI, A; DI SALLE, F; DE STEFANO, N; FILLIPI, N. Basic concepts of advanced MRI techniques. Neurol. **Sci. Milano**. v. 29, p. 290–295, 2008. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18941716> Acesso em: 03 Nov 2016.

PURCELL, E.M.; TORREY, H. C.; POUND, R. V. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. **Physical Review**. New York, v. 69, n. 1-2, p. 37-38, 1946.

ROVIRA. À; AUGER, C.; ALONSO, J. Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders.** v6, n 5, p 298-310, 2013. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3755529/> Acesso em: 13 Nov 2016.

SAHRAIAN, M. A.; ESHAGHI, A. Role of MRI in diagnosis and treatment of multiple sclerosis. **Clin Neurol Neurosurg**. v. 112, n. 7, p. 609-15, 2010.

SCHULZ-SCHAEFFER, W.J. The synaptic pathology of alpha-synu-clein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. **Acta Neuropathol** . v. 120, p. 131-43, 2010.

SILVA, F. J.; JULIA, R. M. S.; BARCELOS, A. **Diagnóstico de Imagens de Ressonância Magnética quanto a presença de Esclerose Múltipla por meio de Redes Neurais Artificiais**. Monografia (Pós-Graduação, Ciência da Computação). Faculdade de Ciência da Computação – Universidade Federal de Uberlândia (UFU), 2012. Disponível em: < http://www.ppgia.pucpr.br/~enia/anais/enia/artigos/> Acesso em: 02 Out 2016.

STROUP, T. The Evolution in Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis. The **Neurology Report.** v. 7, n. 1, p. 17-23, 2014.

ZEIGELBOIM, B. S.; KLAGENBERG, K. F.; LIBERALESSO, P. B. N. Avaliação Vestibulococlear em Pacientes Portadores de Esclerose Múltipla Remitente-recorrente: Estudo Preliminar. **Arq. Int. Otorrinolaringol**. v. 10, n. 1, p. 297-305, 2010. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-80342010000100020> Acesso em: 03 Nov 2016.

Sites

ABEM. **Associação Brasileira de Esclerose Múltipla**. Disponível em: < http://abem.org.br/esclerose/diagnostico/> Acesso em: 02 Out 2016.

Esclerose múltipla, 2014. Disponível em: http://esclerosemultipla.com.br/2014/05/26/o-papel-da-imagem-por-ressonancia-magnetica-no-diagnostico-e-seguimento-da-esclerose-multipla/ Acesso em: 05 Out 2016.