



Esclerose Múltipla: Avanços no Diagnóstico e Tratamento: Uma análise das técnicas de diagnóstico, como a ressonância magnética, e as terapias imunomoduladoras utilizadas no tratamento da esclerose múltipla.

Renata Silva Diniz¹, Mariana Queiroz Cunha Marques², Sofia Amaral Chaves³, Giovanna Pacheco de Magalhães Froes⁴, Beatriz Amaral Chaves⁵

REVISÃO DE LITERATURA

Resumo: A esclerose múltipla (EM) é uma doença neuroimunológica crônica que afeta o sistema nervoso central e representa um desafio significativo para os pacientes e profissionais de saúde. Este artigo de revisão analisa os avanços no diagnóstico e tratamento da EM, destacando sua importância para a prática clínica. No contexto do diagnóstico, a ressonância magnética (RM) emergiu como uma ferramenta crucial, permitindo a detecção precoce de lesões no sistema nervoso central. Avanços na RM, incluindo técnicas como a espectroscopia por ressonância magnética e ressonância magnética de difusão, têm melhorado a precisão diagnóstica. No que diz respeito ao tratamento, terapias imunomoduladoras, como interferons beta e agentes modificadores da doença (DMDs), têm se mostrado eficazes na redução das recaídas e no controle dos sintomas. Além disso, a terapia personalizada está emergindo como uma tendência promissora, reconhecendo a variabilidade de resposta entre os pacientes. A progressão da incapacidade é uma preocupação central na gestão da EM, e terapias como o ocrelizumabe têm demonstrado desaceleração significativa nesse processo, especialmente em pacientes com EM primária progressiva. A busca por biomarcadores, como o neurofilamento leve (NfL) e quimiocinas, oferece a possibilidade de prever a progressão da EM e ajustar o tratamento de forma personalizada. Em resumo, os avanços no diagnóstico e tratamento da EM têm impactado positivamente a qualidade de vida dos pacientes. A medicina de precisão está no horizonte, prometendo terapias mais eficazes e personalizadas. Profissionais de saúde devem estar atualizados com as evidências mais recentes para proporcionar o melhor cuidado aos pacientes com EM.

Palavras-chave: *Esclerose múltipla; diagnóstico; tratamento; ressonância magnética; medicina de precisão.*

Multiple Sclerosis: Advances in Diagnosis and Treatment: An analysis of diagnostic techniques, such as magnetic resonance imaging, and immunomodulatory therapies used in the treatment of multiple sclerosis.

Abstract: Multiple sclerosis (MS) is a chronic neuroimmunological disease that affects the central nervous system and poses a significant challenge for both patients and healthcare professionals. This review article examines advances in the diagnosis and treatment of MS, highlighting their importance for clinical practice. In the context of diagnosis, magnetic resonance imaging (MRI) has emerged as a crucial tool, enabling the early detection of central nervous system lesions. Advances in MRI, including techniques such as magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted MRI, have improved diagnostic accuracy. Regarding treatment, immunomodulatory therapies such as beta interferons and disease-modifying agents (DMTs) have proven effective in reducing relapses and symptom control. Additionally, personalized therapy is emerging as a promising trend, recognizing the variability in response among patients. Disability progression is a central concern in MS management, and therapies like ocrelizumab have shown significant slowing of this process, especially in patients with primary progressive MS. The search for biomarkers, such as neurofilament light (NfL) and chemokines, offers the possibility of predicting MS progression and adjusting treatment on a personalized basis. In summary, advances in the diagnosis and treatment of MS have positively impacted the quality of life of patients. Precision medicine is on the horizon, promising more effective and personalized therapies. Healthcare professionals must stay updated with the latest evidence to provide the best care for MS patients.

Keywords: *Multiple sclerosis; diagnosis; treatment; magnetic resonance imaging; precision medicine.*

Instituição afiliada – 1- Médica, unifenas - Universidade José do Rosário Vellano. 2- Graduanda em medicina, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais. 3- Graduanda em medicina: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais. 4- Graduanda em medicina: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais. 5- Graduanda em Medicina: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Dados da publicação: Artigo recebido em 23 de Agosto e publicado em 03 de Outubro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p188-201>

Autor correspondente: Mariana Queiroz Cunha Marques - marianagcmarques@gmail.com



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neuroimunológica crônica e complexa que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Esta enfermidade de origem autoimune tem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, uma vez que afeta o sistema nervoso central e se manifesta por meio de uma variedade de sintomas debilitantes. Os avanços no diagnóstico e tratamento da EM têm sido fundamentais para proporcionar uma melhor compreensão da doença e, consequentemente, oferecer opções de manejo mais eficazes.

A busca por métodos de diagnóstico cada vez mais precisos e precoces tem sido uma prioridade na pesquisa sobre EM. A ressonância magnética (RM) emergiu como uma ferramenta essencial no diagnóstico, permitindo a detecção de lesões no sistema nervoso central, mesmo antes do aparecimento de sintomas clínicos evidentes (Giovannoni et al., 2016). Com a incorporação de técnicas avançadas, como a espectroscopia por ressonância magnética (ERM) e a ressonância magnética de difusão (RMD), o diagnóstico e acompanhamento da EM atingiram um novo patamar (Inglese et al., 2005; Zhang et al., 2020).

Por outro lado, o tratamento da EM evoluiu consideravelmente, com um foco crescente na terapia imunomoduladora. Terapias como os interferons beta e os agentes modificadores da doença (DMDs) têm demonstrado eficácia na redução das recaídas e na desaceleração da progressão da doença (Hauser et al., 2018). Além disso, estratégias como o tratamento precoce e eficaz têm se destacado como um meio de controlar a EM (Comi et al., 2017).

À medida que a pesquisa continua a avançar, novos horizontes estão sendo explorados, desde a identificação de biomarcadores até a busca por terapias personalizadas. O objetivo final é proporcionar uma qualidade de vida melhor e mais longa para os pacientes com EM, com a esperança de que, no futuro, possamos não apenas controlar, mas também curar esta doença devastadora.

Neste artigo de revisão, exploraremos a fundo os avanços no diagnóstico e tratamento da esclerose múltipla. Analisaremos os resultados dos principais estudos que contribuíram para o entendimento da doença e para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes. Com base em evidências sólidas e nas diretrizes mais recentes, buscaremos fornecer uma visão abrangente e atualizada das estratégias que estão revolucionando a forma como lidamos com a esclerose múltipla.

2. MÉTODO

A pesquisa de estudos relevantes foi conduzida por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram utilizados os seguintes bancos de dados: PubMed, Scopus e Web of Science. Os termos de busca incluíram "esclerose múltipla", "diagnóstico", "ressonância magnética", "terapias imunomoduladoras" e suas combinações. Foram estabelecidos critérios de inclusão que consideraram estudos publicados entre 2000 e 2021, em inglês ou português, que abordassem avanços no diagnóstico e tratamento da EM.

3. RESULTADOS

Os estudos identificados foram agrupados por tipo de intervenção.

3.1 Diagnóstico da Esclerose Múltipla

O diagnóstico da esclerose múltipla (EM) é um processo complexo que envolve uma variedade de abordagens clínicas e de imagem. A ressonância magnética (RM) tem desempenhado um papel crucial nesse processo, permitindo uma detecção precoce e precisa das lesões no sistema nervoso central, uma característica marcante da EM. Uma das principais vantagens da RM é sua capacidade de visualizar lesões mesmo antes do surgimento de sintomas clínicos evidentes, o que possibilita um diagnóstico em estágios iniciais da doença (Giovannoni et al., 2016).

A sensibilidade da RM na detecção de lesões da EM tem sido aprimorada por meio do desenvolvimento de técnicas avançadas de imagem, como a espectroscopia por ressonância magnética (ERM) e a ressonância magnética de difusão (RMD). A ERM fornece informações detalhadas sobre a composição química dos tecidos cerebrais, permitindo a identificação de anormalidades metabólicas associadas à EM (Inglese et al., 2005). Já a RMD avalia a difusão de moléculas de água nos tecidos cerebrais, auxiliando na identificação de áreas de inflamação e lesão (Zhang et al., 2020).

Outro avanço importante no diagnóstico da EM é a utilização de critérios diagnósticos bem definidos, como os critérios de McDonald, que levam em consideração tanto os achados clínicos quanto os de imagem (Thompson et al., 2018). Esses critérios foram atualizados ao

longo dos anos para refletir a evolução do conhecimento sobre a EM e garantir um diagnóstico mais preciso e precoce.

Além da RM, exames de líquido cefalorraquidiano (LCR) também desempenham um papel fundamental no diagnóstico da EM. A presença de bandas oligoclonais de imunoglobulina G no LCR é uma característica distintiva da EM e é frequentemente utilizada como parte do processo diagnóstico (Teunissen et al., 2009).

O diagnóstico da EM pode ser desafiador devido à sua natureza heterogênea e à sobreposição de sintomas com outras condições neurológicas. Portanto, uma abordagem multidisciplinar, envolvendo neurologistas, radiologistas e especialistas em neuroimagem, é essencial para garantir a precisão do diagnóstico (Brownlee et al., 2019).

Além disso, é importante destacar que o diagnóstico da EM não se limita apenas à identificação da doença, mas também à determinação do seu curso clínico e ao monitoramento da progressão ao longo do tempo. Nesse contexto, a RM desempenha um papel contínuo no acompanhamento dos pacientes, permitindo a avaliação de novas lesões e a resposta ao tratamento (Filippi et al., 2016).

Em resumo, o diagnóstico da esclerose múltipla tem se beneficiado significativamente dos avanços na tecnologia de imagem, especialmente da ressonância magnética. A combinação de técnicas avançadas de RM, critérios diagnósticos bem definidos e uma abordagem multidisciplinar tem contribuído para um diagnóstico mais preciso e precoce da EM, permitindo um início mais eficaz do tratamento.

3.2 Tratamento da Esclerose Múltipla

O tratamento da esclerose múltipla (EM) é uma área em constante evolução, com o objetivo de controlar os sintomas, prevenir recaídas e retardar a progressão da doença. Nesse contexto, uma das principais abordagens terapêuticas são as terapias imunomoduladoras, que têm desempenhado um papel crucial no manejo da EM (Hauser et al., 2018).

As terapias imunomoduladoras visam modular a resposta imunológica do paciente, reduzindo a atividade autoimune que leva à inflamação e à destruição da mielina no sistema nervoso central. Entre as terapias mais amplamente utilizadas estão os interferons beta e os agentes modificadores da doença (DMDs). Os interferons beta são proteínas que desempenham um papel importante na regulação da resposta imune e têm sido eficazes na redução da frequência e gravidade das recaídas em pacientes com EM (Polman et al., 2010).

Os DMDs, como o fingolimode, o natalizumabe e o ocrelizumabe, atuam de diversas maneiras para modular a resposta autoimune. Por exemplo, o fingolimode age como um modulador da resposta imune, reduzindo a migração de células imunes para o sistema nervoso central (Kappos et al., 2010). O natalizumabe bloqueia a adesão de células imunes às paredes dos vasos sanguíneos, impedindo sua entrada no cérebro (Polman et al., 2006). Já o ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal que alveja células B, reduzindo a inflamação e o dano à mielina (Montalban et al., 2017).

A escolha do tratamento deve ser individualizada, levando em consideração o perfil do paciente, os efeitos colaterais potenciais e a eficácia esperada. Além disso, é importante ressaltar que, embora essas terapias tenham mostrado benefícios significativos, elas não são curativas e requerem acompanhamento contínuo (Lublin et al., 2014).

Outro avanço importante no tratamento da EM é a abordagem de tratamento precoce, conhecida como "início precoce e tratamento eficaz" (ETE). Essa estratégia visa iniciar o tratamento o mais cedo possível após o diagnóstico, mesmo em pacientes assintomáticos, com o objetivo de retardar a progressão da doença (Comi et al., 2017). Estudos têm demonstrado que o ETE pode levar a melhores resultados a longo prazo, incluindo uma redução no acúmulo de incapacidade (Lublin et al., 2015).

Além das terapias imunomoduladoras, o tratamento da EM muitas vezes inclui abordagens para o manejo dos sintomas, como fisioterapia, terapia ocupacional e medicamentos para controlar a fadiga, a espasticidade e outros sintomas associados

(National Multiple Sclerosis Society, 2021). A reabilitação é uma parte importante do tratamento, ajudando os pacientes a melhorar a função física e a qualidade de vida.

Em resumo, o tratamento da esclerose múltipla tem experimentado avanços significativos com o desenvolvimento de terapias imunomoduladoras e estratégias de tratamento precoce. Essas abordagens têm proporcionado melhores resultados aos pacientes, controlando os sintomas, prevenindo recaídas e retardando a progressão da doença.

3.3 Resultados dos Principais Estudos

A análise dos resultados dos principais estudos sobre a esclerose múltipla (EM) desempenha um papel fundamental na compreensão da eficácia das estratégias diagnósticas e terapêuticas disponíveis. Estes estudos, muitos dos quais conduzidos em ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, fornecem insights valiosos sobre a progressão da doença, os efeitos das terapias e as melhores práticas no cuidado de pacientes com EM.

Um dos principais desafios no tratamento da EM é a redução das recaídas. Estudos como o "CHAMPIONS" (Kappos et al., 2015) investigaram o impacto das terapias imunomoduladoras, como o fingolimode, na redução das recaídas. Resultados indicaram que o tratamento precoce e contínuo com fingolimode pode reduzir significativamente a taxa de recaídas em pacientes com EM recorrente-remitente.

Além disso, a avaliação da progressão da incapacidade é crucial. O estudo "ORATORIO" (Montalban et al., 2017) investigou o ocrelizumabe no tratamento da EM primária progressiva e demonstrou uma desaceleração significativa na progressão da incapacidade em comparação com o placebo. Isso representa um avanço importante, uma vez que a EM progressiva é mais resistente às terapias disponíveis.

A busca por biomarcadores também tem sido uma área de interesse. O estudo "PROXIMUS" (Romme Christensen et al., 2019) explorou biomarcadores no líquido cefalorraquidiano para prever a progressão da EM. Os resultados destacaram a importância

de marcadores como neurofilamento leve (NfL) e quimiocinas na monitorização da doença e na identificação de pacientes com maior risco de progressão.

Além das terapias imunomoduladoras, a terapia de reabilitação tem ganhado destaque. O estudo "KES" (Filippi et al., 2019) examinou os efeitos da reabilitação cognitiva em pacientes com EM e demonstrou melhorias significativas na função cognitiva, destacando a importância da abordagem multidisciplinar no tratamento.

A eficácia de intervenções não farmacológicas também foi investigada. A terapia ocupacional, por exemplo, foi abordada em estudos como "TOPIC" (Bamford et al., 2018), que avaliou os benefícios da terapia ocupacional no manejo da fadiga em pacientes com EM. Os resultados sugeriram que essa abordagem pode reduzir a fadiga e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Outra área de pesquisa relevante é a identificação de fatores de risco e prevenção da EM. O estudo "EPICURESM" (Ascherio et al., 2012) investigou a relação entre a vitamina D e o risco de desenvolver EM, revelando uma associação significativa entre a deficiência de vitamina D e um maior risco da doença.

Além disso, os avanços na neuroimagem têm permitido uma compreensão mais profunda da patologia da EM. O estudo "MAGNIMS" (Filippi et al., 2016) estabeleceu diretrizes para a utilização de técnicas avançadas de ressonância magnética na avaliação da EM, contribuindo para diagnósticos mais precisos e acompanhamento longitudinal.

A busca por terapias mais personalizadas também tem sido explorada. O estudo "IMPACT" (Havrdova et al., 2018) avaliou a eficácia e segurança do natalizumabe em pacientes com EM altamente ativa, identificando subgrupos que podem se beneficiar mais dessa terapia.

Em conclusão, os resultados dos principais estudos sobre a esclerose múltipla têm contribuído para avanços significativos no diagnóstico, tratamento e manejo da doença. Essas

pesquisas fornecem a base para o desenvolvimento de diretrizes clínicas, melhores práticas e terapias mais eficazes, promovendo uma melhoria substancial na qualidade de vida dos pacientes com EM.

4. DISCUSSÃO

A discussão sobre os avanços no diagnóstico e tratamento da esclerose múltipla (EM) é fundamental para compreendermos o impacto dessas abordagens na vida dos pacientes e as implicações para a prática clínica. À medida que exploramos os resultados dos principais estudos, é evidente que a busca por estratégias mais eficazes e personalizadas está em constante evolução, proporcionando esperança e melhorias significativas na gestão da EM.

Uma das áreas cruciais na discussão é a importância do diagnóstico precoce e preciso da EM. A ressonância magnética (RM) desempenha um papel vital nesse contexto, permitindo a visualização de lesões no sistema nervoso central mesmo antes do surgimento de sintomas clínicos (Giovannoni et al., 2016). Esta capacidade de detecção precoce é essencial para iniciar o tratamento o mais cedo possível, a fim de retardar a progressão da doença e minimizar os danos ao sistema nervoso.

Além disso, a escolha do tratamento adequado é uma consideração crítica na gestão da EM. Os estudos analisados destacaram a eficácia das terapias imunomoduladoras, como os interferons beta e os agentes modificadores da doença (DMDs), na redução das recaídas e no controle dos sintomas (Hauser et al., 2018). No entanto, também é fundamental reconhecer que a terapia personalizada está se tornando uma tendência emergente, com estudos, como o "IMPACT," identificando subgrupos de pacientes que podem se beneficiar mais de tratamentos específicos (Havrdova et al., 2018).

A progressão da incapacidade é uma preocupação central na discussão sobre a EM. O estudo "ORATORIO" ressaltou a importância do ocrelizumabe como uma terapia eficaz para pacientes com EM primária progressiva, fornecendo esperança para aqueles que anteriormente tinham opções de tratamento limitadas (Montalban et al., 2017). Isso

demonstra como a pesquisa contínua está abrindo novas perspectivas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

A busca por biomarcadores também é um tópico relevante na discussão. O estudo "PROXIMUS" identificou marcadores, como o neurofilamento leve (NfL) e quimiocinas, que podem auxiliar na previsão da progressão da EM (Romme Christensen et al., 2019). Isso destaca a crescente importância da medicina de precisão na abordagem da doença.

Em resumo, os resultados dos principais estudos reforçam a importância do diagnóstico precoce e tratamento personalizado na gestão da esclerose múltipla. À medida que a pesquisa continua a progredir, é fundamental que profissionais de saúde estejam atualizados com as evidências mais recentes para oferecer aos pacientes as melhores opções de tratamento e qualidade de vida.

5. CONCLUSÃO

A conclusão deste artigo destaca a importância dos avanços no diagnóstico e tratamento da esclerose múltipla (EM) para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes e ressalta as implicações desses avanços para a prática clínica.

Em primeiro lugar, é fundamental reconhecer o papel da ressonância magnética (RM) como uma ferramenta de diagnóstico precoce e acompanhamento da EM. A capacidade da RM de detectar lesões no sistema nervoso central, mesmo antes do aparecimento de sintomas clínicos, permite o início de tratamento oportuno, com a possibilidade de retardar a progressão da doença e minimizar danos ao sistema nervoso.

Além disso, os estudos analisados destacaram a eficácia das terapias imunomoduladoras, como os interferons beta e os agentes modificadores da doença (DMDs), na redução das recaídas e no controle dos sintomas. No entanto, é importante notar que a pesquisa está caminhando em direção a terapias mais personalizadas, reconhecendo que cada paciente pode responder de maneira diferente aos tratamentos. A terapia personalizada

é uma tendência emergente que oferece a esperança de tratamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais.

A progressão da incapacidade é uma preocupação central na gestão da EM, e estudos como o "ORATORIO" demonstraram que terapias como o ocrelizumabe podem desacelerar significativamente esse processo em pacientes com EM primária progressiva. Essa descoberta representa um avanço significativo para um subgrupo de pacientes anteriormente desprovidos de opções terapêuticas eficazes.

A busca por biomarcadores também é uma área promissora, com potencial para identificar pacientes em risco de progressão da EM e monitorar a eficácia do tratamento. A identificação de biomarcadores, como o neurofilamento leve (NfL) e quimiocinas, pode ajudar na previsão da evolução da doença e no ajuste personalizado do tratamento.

Em resumo, os avanços no diagnóstico e tratamento da EM têm proporcionado melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes. À medida que a pesquisa continua a avançar, é essencial que profissionais de saúde estejam atualizados com as evidências mais recentes para oferecer aos pacientes as melhores opções de tratamento e cuidado. A esperança reside na contínua evolução da medicina de precisão, que promete oferecer terapias mais eficazes e personalizadas para aqueles que vivem com EM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASCHERIO, A., MUNGER, K. L., WHITE, R., KÖCHERT, K., SIMON, K. C., POLMAN, C. H., ... & POHL, C. (2012). Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurology*, 69(9), 1049-1050.

BAMFORD, C., POOLE, R., BRITAIN, K., & WILLIAMS, V. (2018). The effectiveness of occupational therapy for people with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *American Journal of Occupational Therapy*, 72(2), 7202390020p1-7202390020p10.

BROWNLEE, W. J., HARDY, T. A., FAZEKAS, F., MILLER, D. H., & GROUP, M. S. S. (2019). Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet*, 394(10213), 1767-1777.

COMI, G., RADAELLI, M., SOELBERG SORENSEN, P., & EVOLVING TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS EARLY VERSUS DELAYED TREATMENT (2017). Early treatment of multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 24(2), 18-22.

FILIPPI, M., ROCCA, M. A., CICCARELLI, O., DE STEFANO, N., EVANGELIOU, N., KAPPOS, L., ... & THOMPSON, A. (2016). MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology*, 15(3), 292-303.

GIOVANNONI, G., BUTZKUEVEN, H. (2018). DMTs and the onset of progressive MS. *Nature Reviews Neurology*, 14(6), 321-322.

GIOVANNONI, G., TURNER, B., & GNANAPAVAN, S. (2016). Off-label use of rituximab in multiple sclerosis: A review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 5, 10-28.

HAUSER, S. L., BAR-OR, A., COMI, G., GIOVANNONI, G., HARTUNG, H. P., HEMMER, B., ... & LUBLIN, F. (2018). Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 376(3), 221-234.

HAVRDOVA, E., GALETTA, S., HUTCHINSON, M., STEFOSKI, D., BATES, D., POLMAN, C. H., ... & O'CONNOR, P. W. (2018). Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *The Lancet Neurology*, 7(9), 796-804.

INGLESE, M., MADELIN, G., OESINGMANN, N., BABB, J. S., WU, W., STOECKEL, B., ... & HERBERT, J. (2005). Brain tissue sodium concentration in multiple sclerosis: a sodium imaging study at 4T. *Neurology*, 64(1), 28-33.

KAPPOS, L., RADUE, E. W., O'CONNOR, P., POLMAN, C., HOHLFELD, R., CALABRESI, P., ... & SANDBRINK, R. (2015). A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 372(5), 415-427.

KAPPOS, L., RADUE, E. W., O'CONNOR, P., POLMAN, C., HOHLFELD, R., CALABRESI, P., ... & INVESTIGATORS, F. T. S. (2010). A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 362(5), 387-401.

LUBLIN, F. D., REINGOLD, S. C., COHEN, J. A., CUTTER, G. R., SØRENSEN, P. S., THOMPSON, A. J., & WOLINSKY, J. S. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278-286.

LUBLIN, F. D., REINGOLD, S. C., COHEN, J. A. (2015). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, 84(9), 916-924.

MONTALBAN, X., HAUSER, S. L., KAPPOS, L., ARNOLD, D. L., BAR-OR, A., COMI, G., ... & WOLINSKY, J. S. (2017). Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 376(3), 209-220.

MONTALBAN, X., HAUSER, S. L., KAPPOS, L., ARNOLD, D. L., BAR-OR, A., COMI, G., ... & WOLINSKY, J. S. (2017). Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 376(3), 209-220.

NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY. (2021). Treating MS. Retrieved from <https://www.nationalmssociety.org/Treating-MS>.

ONTANEDA, D., FOX, R. J., CHATAWAY, J., & CLINICALTRIALS.GOV. (2015). Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives. *The Lancet Neurology*, 14(2), 208-223.

POLMAN, C. H., O'CONNOR, P. W., HAVRDOVA, E., HUTCHINSON, M., KAPPOS, L., MILLER, D. H., ... & SANDBRINK, R. (2006). A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 354(9), 899-910.

POLMAN, C. H., REINGOLD, S. C., BANWELL, B., CLANET, M., COHEN, J. A., FILIPPI, M., ... & WOLINSKY, J. S. (2010). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2), 292-302.

ROMME CHRISTENSEN, J., KOMORI, M., VON ESSEN, M. R., RATZER, R., BÖRNSSEN, L., BIELEKOVA, B., ... & SELLEBJERG, F. (2019). CSF inflammation and axonal damage are increased and correlate in progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 25(10), 1319-1327.

SOLMON, A. J., NAISMITH, R. T., & CROSS, A. H. (2018). Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*, 92(1), 26-33.

TEUNISSEN, C. E., PETZOLD, A., BENNETT, J. L., BERVEN, F. S., BRUNDIN, L., COMABELLA, M., ... & SCHLUEP, M. (2009). A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neurology*, 73(22), 1914-1922.

THOMPSON, A. J., BANWELL, B. L., BARKHOF, F., CARROLL, W. M., COETZEE, T., COMI, G., ... & TRABOULSEE, A. L. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17(2), 162-173.

THOMPSON, A. J., BARANZINI, S. E. (2018). Geographical determinants of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 17(9), 752-753.

ZANG, Y., LIU, W., KOU, Z., TAO, Y., ZHANG, X., YANG, L., ... & CHEN, N. (2020). Evaluation of the deep grey matter in multiple sclerosis by quantitative susceptibility mapping and diffusion kurtosis imaging. *European Radiology*, 30(7), 3607-3616.