

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ESCLEROSE MÚLTIPLA: IMPLICAÇÕES NA SAÚDE ORAL

Trabalho submetido por
Maria Margarida Marques Pereira Oliveira Costa
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Novembro de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ESCLEROSE MÚLTIPLA: IMPLICAÇÕES NA SAÚDE ORAL

Trabalho submetido por
Maria Margarida Marques Pereira Oliveira Costa
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor José Manuel Feliz

Novembro de 2023

RESUMO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica, inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa do sistema nervoso central. A sua etiologia é desconhecida, no entanto pensa-se que resulta de uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais, como a diminuição da ingestão ou síntese de vitamina D, diminuição da exposição ao sol e tabagismo. Estudos recentes apontam também para um papel pela infecção pelo vírus Epstein-Barr na patogénese da EM.

Nos países ocidentais, a EM é a causa não traumática de incapacidade mais frequente no adulto jovem. Desta forma tem uma enorme relevância social, uma vez que interfere em várias vertentes da vida do doente, nomeadamente no aspeto profissional, na vida familiar e na atividade social. As suas manifestações clínicas caracterizam-se por sintomas físicos e cognitivos que variam de indivíduo para indivíduo. Estes incluem: fadiga, alterações sensoriais, alterações visuais, alterações motoras, sensitivas e do equilíbrio, fraqueza muscular, espasticidade, ataxia, nevralgia do trigémio, disartria, disfagia e depressão. Portadores desta doença experienciam períodos de remissão e recorrência da sintomatologia. Três das mais frequentes manifestações orofaciais são a nevralgia do trigémio, neuropatia sensorial do trigémio e paralisia facial. O tratamento da EM baseia-se na reversão da sintomatologia e no atraso da progressão da doença pela administração de fármacos como imunossuppressores, imunomoduladores e anti-colinérgicos que têm efeitos secundários na cavidade oral como: xerostomia, disfagia e infeções oportunistas (Candidíase).

No doente portador de EM a depressão, incapacidade física progressiva e deterioração geral da saúde, têm um papel importante na pobre higiene oral e maior risco de doença periodontal.

O médico dentista deve ser capaz de reconhecer os sinais e sintomas da EM, assim como os efeitos e possíveis interações da terapêutica farmacológica de modo a planear a sua intervenção e/ou referenciar o doente a um especialista na área.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla, manifestações orofaciais, saúde oral, tratamento dentário

ABSTRACT

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory, demyelinating, and neurodegenerative disease of the central nervous system. Its etiology is unknown, but it is believed to result from a complex interplay of genetic and environmental factors, such as reduced vitamin D intake or synthesis, decreased sun exposure, and smoking. Recent studies also suggest a role for Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of MS.

In Western countries, MS is the most common non-traumatic cause of disability in young adults. Therefore, it has significant social relevance as it interferes with various aspects of a patient's life, including their professional life, family life, and social activities. Clinical manifestations of MS are characterized by physical and cognitive symptoms that vary from individual to individual. These include fatigue, sensory alterations, visual changes, motor and sensory impairments, balance disturbances, muscle weakness, spasticity, ataxia, trigeminal neuralgia, dysarthria, dysphagia, and depression. Patients with this disease experience periods of symptom remission and recurrence.

Three of the most common orofacial manifestations are trigeminal neuralgia, trigeminal sensory neuropathy, and facial paralysis. The treatment of MS is based on symptom reversal and disease progression delay through the administration of drugs such as immunosuppressants and anticholinergics, which have side effects in the oral cavity, such as xerostomia, dysphagia, and opportunistic infections (Candidiasis).

In MS patients, depression, progressive physical disability, and overall health deterioration play a significant role in poor oral hygiene and an increased risk of periodontal disease. The dentist should be able to recognize the signs and symptoms of MS, as well as the effects and potential interactions of pharmacological treatment in order to plan their intervention and/or refer the patient to a specialist in the field.

Keywords: Multiple Sclerosis, orofacial manifestations, oral health, dental treatment

ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1. A ESCLEROSE MÚLTIPLA	11
1.2. ETIOLOGIA	11
1.3. PATOLOGIA	13
1.4. FISILOGIA.....	14
1.5. EVOLUÇÃO	15
1.6. IMUNOLOGIA	15
1.7. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	17
1.8. SUBTIPOS CLÍNICOS	20
1.9. DIAGNÓSTICO.....	21
1.9.1 A Ressonância Magnética.....	24
1.9.2 Potenciais Evocados.....	25
1.9.3 Líquido Cefalorraquidiano.....	26
1.10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	27
1.11. PROGNÓSTICO.....	27
1.12. TRATAMENTO	28
1.12.1 Terapêutica de primeira linha	29
1.12.2 Terapêutica de segunda linha.....	31
1.12.3 A Remielinização – objetivos para o tratamento da EM no futuro.....	32
2. DESENVOLVIMENTO.....	33
2.1. ESCLEROSE MÚLTIPLA: IMPLICAÇÕES NA SAÚDE ORAL.....	33
2.2. MANIFESTAÇÕES OROFACIAIS	33
2.2.1 Nevralgia do Trigêmio	36
2.2.2 Disfagia	38
2.2.3 Disfunções Temporomandibulares	38
2.2.4 Bruxismo.....	39
2.3. BIOFILMES ORAIS E DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS.....	41
2.4. EFEITOS DA MEDICAÇÃO DA EM NA CAVIDADE ORAL	42
2.4.1 Xerostomia.....	43
2.4.2 Candidíase Oral.....	44
2.5. PREVALÊNCIA DE CÁRIE.....	46
2.6. HIGIENE ORAL	46
2.7. NECESSIDADES DE TRATAMENTO.....	47
2.8. O PAPEL DO MÉDICO-DENTISTA	51
3. CONCLUSÃO.....	55
4. BIBLIOGRAFIA.....	59

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios de McDonald de 2017 para o diagnóstico de EM. Adaptado de Thompson et al., (2018)..... 24

Tabela 2 – Perfil clínico dos doentes com EM com e sem manifestações orais. F: feminino, M: masculino, EM: esclerose múltipla. Tabela adaptada de Danesh-Sani et al. (2013)..... 35

Tabela 3 – Fármacos utilizados no tratamento da EM e os seus possíveis efeitos colaterais orais. Adaptado de Zhang & Meng (2015)..... 43

Tabela 4 – Classificação da Candidíase oral. Adaptado de Simões et al. (2013). 45

Tabela 5 - Considerações de cuidados de saúde oral em doentes com EM. Adaptado de Zhang & Meng (2015). 54

LISTA DE SIGLAS

EM – Esclerose Múltipla

SNC – Sistema Nervoso Central

EMSP – Plataforma Europeia de Esclerose Múltipla

HLA – Antígeno Leucocitário Humano

MHC – Complexo de Histocompatibilidade Maior

EBV – Vírus Epstein-Bar

NMSS – Sociedade Nacional de Esclerose Múltipla dos EUA

RM – Ressonância Magnética

SCI – Síndrome Clínica Isolada

SRI – Síndrome Radiológico Isolado

TMD – Terapias Modificadoras da Doença

PE – Potenciais Evocados

EMPP – Esclerose Múltipla Primária Progressiva

EMPS – Esclerose Múltipla Progressiva Secundária

EMSR – Esclerose Múltipla Surto Remissão

BBB – Barreira hematoencefálica

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

MBP – Proteína Básica da Mielina

BOC – Bandas oligoclonais

NT – Nevralgia do Trigémio

CPOD – Dentes, Cariados, Perdidos, Obturados

1. INTRODUÇÃO

1.1. A ESCLEROSE MÚLTIPLA

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crónica, autoimune, inflamatória e desmielinizante que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC) (Mortazavi et al., 2020). A sua apresentação e curso variam significativamente, mas é, em geral, caracterizada por períodos recorrentes de disfunção neurológica, resultantes de lesões de desmielinização ou placas escleróticas espalhadas pelo cérebro e medula espinhal (Fischer et al., 2009). Estas placas escleróticas desenvolvem-se tipicamente em tempos e localizações diferentes no SNC: a EM é disseminada no tempo e no espaço (Lublin et al., 2017).

O curso natural da doença é extremamente variável, podendo ir de uma condição relativamente benigna a uma doença de rápida e incapacitante evolução, que requiere profundas alterações no estilo de vida (Loscalzo et al., 2022).

A sua incidência e prevalência estão a aumentar em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Estima-se que esta doença afete um total de 2.8 milhões de pessoas em todo o mundo (Browne et al., 2014; Walton et al., 2020) e mais de 1.2 milhões de pessoas na Europa (EMSP, 2021). Em Portugal, a prevalência estima-se que seja 56.2 por 100,000 (Sá et al., 2017). Surge frequentemente entre os 20 e os 40 anos, afetando mais mulheres que homens, numa proporção de 2.5:1 (Costa et al., 2022) e é considerada a causa não-traumática de incapacidade mais frequente no adulto jovem, nos países ocidentais (Machado et al., 2010).

1.2. ETIOLOGIA

A EM é uma doença autoimune mediada pelas células-T que causa processos inflamatórios, principalmente na matéria branca do cérebro e medula espinhal. A sua etiologia é complexa e não é ainda totalmente conhecida. No entanto, como a maioria das doenças autoimunes, é considerada multifatorial, estando envolvidos tantos fatores genéticos como ambientais (Feather et al., 2021).

Em relação à suscetibilidade genética, sabe-se que existe um aumento de risco associado à interação de múltiplos genes, num padrão de hereditariedade poligénico

complexo. Foram identificadas variações em cerca de 60 genes diferentes que conferem um risco aumentado de EM; 80% destes genes relacionam-se com o sistema imunitário, nomeadamente a sua função e regulação, incluindo o Antígeno Leucocitário Humano (HLA) e polimorfismos do Complexo de Histocompatibilidade Maior (MHC). Genes associados ao HLA incluem os haplótipos HLA-DRB1*1501, DQA1*102 e DQB1*0602. O HLA-DR15 parece estar associado com o desenvolvimento mais precoce da doença (Feather et al., 2021).

Em relação aos fatores ambientais, estudos de migração e estudos realizados em gémeos indicam que estes têm um papel no desenvolvimento da EM, mas estes fatores permanecem ainda maioritariamente desconhecidos. Sabe-se que infeções virais podem precipitar surtos na EM, e exposição a agentes infecciosos em tempos críticos no desenvolvimento podem despoletar a doença, em indivíduos geneticamente suscetíveis (Feather et al., 2021).

Existe evidência que exposição ao Vírus de Epstein-Barr (EBV) em particular, pode estar ligado à EM. Em idades menores de 15 anos, a infeção com este vírus é tipicamente assintomática. No entanto em idades maiores de 15 anos, frequentemente manifesta-se como mononucleose infecciosa, que já foi associada a um aumento do risco de EM duas a três vezes superior. Isto dá suporte à “hipótese higiénica” que propõe que a exposição a certos agentes infecciosos em idades mais precoces confere proteção e que a doença é uma resposta a um encontro mais tardio com estes agentes (Loscalzo et al., 2022; Zhang & Meng, 2015).

Ainda de maior importância, é o facto que o risco de EM em indivíduos VEB negativos é extremamente baixo, mas aumenta exponencialmente após infeção com este vírus.

Outro facto que apoia o papel do vírus VEB no desenvolvimento de EM inclui observações de níveis elevados de anticorpos contra antígenos VEB (especialmente o antígeno VEB nuclear-1) antes do estabelecimento da EM (Zhang & Meng, 2015).

Baixos níveis de vitamina D e a baixa exposição solar também pode ser fator de risco para a EM, assim como hábitos tabágicos (Fischer et al., 2009; Loscalzo et al., 2022).

1.3. PATOLOGIA

Nas descrições originais de Charcot sobre a patologia associada à esclerose múltipla (EM), ele descreveu "placas esclerosadas" afetando a área periventricular, a ponte e a medula espinhal. A característica patológica marcante da EM são as lesões inflamatórias perivenulares, que levam à formação de placas desmielinizantes. Os infiltrados inflamatórios contêm linfócitos T, predominantemente células T CD8+ restritas à classe I de MHC. Células B e células plasmáticas também estão presentes, embora em números muito menores. A lesão dos oligodendrócitos e a desmielinização ocorrem como resultado da inflamação. Os axônios são relativamente preservados nas fases iniciais da doença; no entanto, à medida que a doença progride, desenvolvem-se lesões axonais irreversíveis. A "lesão ativa clássica", com uma inflamação linfocítica profunda, predomina na forma surto remitente da EM (EMSR). Este tipo de lesão é menos frequente na doença progressiva, onde as lesões tendem a ter um núcleo de lesão inativo cercado por microglia e macrófagos ativados (Dobson & Giovannoni, 2019).

Apesar de haver uma distinção clínica entre EMSR e EM progressiva, são observadas em ambas alterações inflamatórias, embora estas sejam em maior grau na EMSR. A composição do infiltrado inflamatório na EMSR e na EM progressiva é semelhante, embora a proporção de células B e células plasmáticas seja maior na EM progressiva. Não é ainda claro se o perfil de citocinas presentes ou a via de ativação das células T e células B diferem entre os tipos de doença clínica (Fischer et al., 2009).

A desmielinização é observada em todas as fases da doença, mais comumente na doença progressiva. Os doentes com EM progressiva secundária (EMPS) apresentam níveis mais elevados de desmielinização; enquanto na EM progressiva primária (EMPP) ocorre uma redução na densidade axonal na substância branca de aparência normal na medula espinhal cervical. Não há uma diferença histológica característica entre os subtipos de EM, mas sim uma diferença na proporção de áreas que mostram características específicas. Com a evolução gradual da doença, a EMSR passa para EMPS, ao longo de vários anos (Lassmann, 2013).

As lesões apresentam-se como áreas de desmielinização bem demarcadas, e o processo de desmielinização está presente desde o início da lesão. Os axônios em si, tipicamente não são afetados por este processo, mas em situações de lesões altamente inflamatórias, a sua destruição, parcial ou total, também pode ocorrer. Com o desenvolvimento da lesão,

ocorre uma grande proliferação de astrócitos para o local, que são responsáveis por formar as placas escleróticas. Da desmielinização resulta menor suporte trófico para os axónios, ocorre redistribuição dos canais iónicos, e destabilização do potencial de ação das membranas. Inicialmente, os axónios podem se adaptar a essas lesões, mas com o tempo ocorre degeneração distal e retrógrada (axonopatia) (Loscalzo et al., 2022).

A neurodegeneração, ou seja, a perda cumulativa de axónios e neurónios, é o contribuinte mais importante para a incapacidade neurológica irreversível e os sintomas progressivos na esclerose múltipla. Na paraplegia devido à EM, até 70% dos axónios podem ser eventualmente perdidos nos tratos corticoespinais laterais (por exemplo, tratos motores) (Loscalzo et al., 2022).

1.4. FISILOGIA

A condução do impulso nervoso nos axónios mielinizados ocorre de forma “saltatória”, de um nódulo de Ranvier para o próximo, sem que se dê a desmielinização da membrana do axónio que se encontra por baixo da bainha de mielina, e entre nódulos. Isto leva a que a velocidade de condução seja mais rápida (~70 m/s) nestes nervos do que em nervos não mielinizados em que a propagação do impulso nervoso se dá de maneira contínua (~1 m/s). (Loscalzo et al., 2022).

O bloqueio da condução dá-se quando o impulso nervoso não é capaz de atravessar o segmento desmielinizado. Isto pode ocorrer quando a membrana do axónio em repouso se torna hiperpolarizada devido à exposição dos canais de voltagem dependentes de potássio, que normalmente se encontram protegidos pela bainha de mielina. (Loscalzo et al., 2022).

Um bloqueio temporário frequentemente precede um evento desmielinizante antes que os canais de sódio (originalmente concentrados no nódulo) se redistribuam ao longo do axónio exposto. Esta redistribuição leva à propagação contínua de potenciais de ação nervosos através do segmento desmielinizado (Loscalzo et al., 2022).

1.5. EVOLUÇÃO

A evolução natural da doença consiste em períodos de remissão e de recorrência da sintomatologia, no entanto a progressão da doença leva à diminuição dos períodos de remissão (Cockburn et al., 2017).

O curso da doença e a magnitude da recuperação informam sobre o diagnóstico do fenótipo de EM. A EM de SR, é caracterizada por episódios periódicos (de dias a meses) de disfunção neurológica seguida de recuperação parcial ou total. A EM do tipo Progressiva é caracterizada por sintomas que são contínuos, em vez de agudos, e que aumentam de intensidade ao longo do tempo. Existem dois tipos de EM Progressiva: Primária e Secundária. A EM Progressiva Secundária (EMPS) desenvolve-se da EM de Surto-Remissão com o tempo, e com o desenvolvimento de déficits neurológicos com impacto negativo significativo no dia-a-dia do doente. Doentes com EM Primária Progressiva (EMPP), sofrem um agravamento contínuo dos sintomas desde o estabelecimento inicial da doença. Cada subtipo da EM pode ser ainda classificada como ativa ou inativa, consoante seja detetado um surto ou lesão ativa, pela avaliação clínica em conjunto com imagens da RM (Filippi et al., 2018).

Atualmente, com a possibilidade de realizar um diagnóstico precoce após apenas um evento clínico isolado, a distribuição dos diferentes tipos de EM é diferente do que era no passado: existe uma maior proporção de doentes com EMSR, ou seja, em estádio de doença menos severa e com menos incapacidade. Isto também está relacionado com a evolução da terapêutica com as Terapias Modificadoras da Doença (TMD) (Sá et al., 2017).

1.6. IMUNOLOGIA

A resposta autoimune pró-inflamatória direcionada contra um componente da mielina do SNC e, possivelmente, outros elementos neurais, continua a ser a base dos conceitos atuais sobre a patogénese da EM (Loscalzo et al., 2022).

A proteína básica da mielina (MBP), uma proteína intracelular envolvida na compactação da mielina, é um importante antigénio para linfócitos T na encefalomielite alérgica experimental, um modelo de laboratório, e possivelmente também na EM

humana. Linfócitos T ativados que reagem à MBP foram identificados no sangue, no líquido cefalorraquidiano (LCR) e dentro das lesões de EM (Martinsen & Kursula, 2022).

A proteína HLA-DR15 associada à EM liga-se com alta afinidade a um fragmento da MBP que abrange os aminoácidos 89 a 96, potencialmente estimulando as respostas dos linfócitos T auto-reativos a esta proteína. Diversas populações de linfócitos T pró-inflamatórios provavelmente funcionam como mediadores na autoimunidade na EM. As células T auxiliares do tipo 1 (TH1) que produzem interferon gama (IFN- γ) são uma das populações efetoras-chave; citocinas TH1, incluindo IL-2, fator de necrose tumoral (TNF)- α e IFN- γ , desempenham papéis fundamentais na ativação e manutenção das respostas autoimunes, e o TNF- α e o IFN- γ podem causar danos diretos a oligodendrócitos ou à membrana da mielina. Como mencionado anteriormente, as células T citotóxicas CD8 estão presentes nas margens ativas das lesões de EM em expansão, e as células CD8 ativadas também parecem ter um papel na reatividade contra antígenos de mielina em doentes com EM (Lorefice et al., 2019).

A ativação de células B e as respostas dos anticorpos desempenham um papel central no desenvolvimento de lesões desmielinizantes, como evidenciado pela eficácia de tratamentos baseados em células B em todas as formas de EM. Populações restritas de células B ativadas, bem como células plasmáticas, estão presentes nas lesões de EM, em estruturas semelhantes a folículos linfóides meníngeais que recobrem o córtex cerebral, e no LCR. Populações de células semelhantes são encontradas em cada compartimento, indicando que ocorre uma resposta de células B altamente focada localmente no SNC. Autoanticorpos específicos para a mielina, alguns direcionados contra uma proteína extracelular da mielina, a glicoproteína oligodendroglial da mielina (MOG), foram detetados ligados a detritos de mielina vesiculados nas placas de EM. No LCR, níveis elevados de imunoglobulinas sintetizadas localmente e anticorpos oligoclonais, derivados de células B e células plasmáticas do SNC restritas clonalmente, também são características da EM. O padrão de bandas oligoclonais é único para cada indivíduo, e as tentativas de identificar os alvos desses anticorpos têm sido em grande parte infrutíferas; eles parecem reconhecer uma variedade diversa de antígenos, incluindo proteínas ubiquitárias intracelulares. Portanto, embora as bandas oligoclonais intratecais e a síntese intratecal elevada de imunoglobulinas sejam características da EM, o seu papel na patogênese da doença permanece incerto (Deisenhammer et al., 2019).

Dados recentes sugerem que a função de apresentação de antígenos das células B pode explicar o seu papel na patogénese da EM. Notavelmente, fragmentos de autopeptídeos derivados de proteínas HLA-DR2 foram encontrados ligados a moléculas intactas de DR2 em células B e serviram como antígenos para apresentação a células T. Células T CD4+ de memória derivadas do líquido cefalorraquidiano responderam a esses autopeptídeos ligados às moléculas de DR2 e, em alguns casos, esses autopeptídeos eram reativos cruzados com antígenos de mielina, como a proteína guanil-nucleotídeo libertadora de RAS 2 (RASGRP2), que já foi identificada como possível autoantígeno de células T na EM, no EBV e na bactéria intestinal comensal *Akkermansia muciniphila*, associada a disbiose em doentes com EM. Portanto, as proteínas HLA associadas à EM contêm fragmentos que podem desencadear autoimunidade através de mimetismo molecular com antígenos virais, bacterianos ou autoantígenos de superfície celular (Lorefice et al., 2019).

1.7. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O início da EM pode ser insidioso ou repentino. Os sintomas podem ser severos ou tão leves que o doente pode não procurar ajuda médica durante meses ou anos (Loscalzo et al., 2022). Os sintomas de EM são extremamente variados e dependem do local e severidade das lesões no SNC. Os sintomas mais comuns são fadiga, alterações visuais, alterações de sensibilidade nos membros e face (sensação de picada ou queimadura), disfunção intestinal e urinária, problemas motores (fraqueza, equilíbrio e espasmos), depressão e ansiedade, problemas cognitivos, problemas na fala, disfagia e dor (Costa et al., 2022).

A depressão pode ser mais comum em doentes com EM do que em outros com doenças médicas crónicas. A expectativa de vida média em doentes com EM é reduzida em cerca de 5 a 10 anos em comparação com a população em geral (Patten et al., 2003).

Uma série de distúrbios visuais podem ocorrer como manifestações da EM, como a oftalmoplegia internuclear, considerada altamente sugestiva de EM, que resulta de lesão no fascículo longitudinal medial, que coordena a adução de um dos olhos com a adução do outro (E. M. Frohman et al., 2005).

A fadiga é uma descoberta característica na EM, geralmente descrita como exaustão física desproporcional e não relacionada à quantidade de atividade realizada. O impacto

da fadiga é sugerido pelos resultados de uma pesquisa com 223 doentes com EM, em que foi o sintoma mais comum 86% e foi classificado como o que causa mais dificuldade ou sofrimento por 65%, mais do que qualquer outro sintoma. A fadiga interfere nas atividades diárias e piora à medida que o dia avança. É frequentemente agravada pelo calor e humidade. Os doentes descrevem sentirem-se exaustos ao acordar, mesmo que tenham dormido profundamente. Existe uma associação da fadiga com um ataque agudo de EM e esta pode tanto preceder o seu início como persistir após o seu fim (Richards et al., 2002).

A sensibilidade ao calor (fenómeno de Uhthoff) é outro fenómeno bem conhecido na EM; pequenos aumentos na temperatura corporal podem temporariamente piorar os sinais e sintomas atuais ou preexistentes. Este fenómeno está presente em 60-80% das pessoas com EM. O agravamento da sintomatologia da EM em resposta à exposição ao calor pode diminuir a função física e cognitiva dos doentes e dificultar a realização das atividades diárias e outras capacidades funcionais. Este fenómeno presume-se que seja o resultado do bloqueio da condução que se desenvolve nas vias centrais à medida que a temperatura corporal aumenta. Normalmente, a condução do nervo diminui com o aumento da temperatura até que atinja um ponto em que ocorre o bloqueio da condução; este ponto de bloqueio é atingido a uma temperatura muito mais baixa nos nervos desmielinizados (T. C. Frohman et al., 2013).

Em relação aos sintomas motores, a paraparesia ou paraplegia são mais comuns do que a fraqueza isolada, nos membros superiores, devido à ocorrência frequente de lesões nos tratos motores descendentes da medula espinhal. Os achados físicos incluem espasticidade, geralmente mais acentuada nas pernas do que nos braços. Sintomas relacionados ao tronco cerebral, como disfagia, disartria e disfunção respiratória (particularmente tosse fraca e incapacidade de eliminar secreções) podem ocorrer na doença avançada da EM (Schiess & Calabresi, 2016).

A espasticidade afeta a maioria dos doentes com EM, e consiste num aumento do tónus muscular, devido a uma lesão do neurónio motor superior, causada pela desmielinização do sistema corticoespinhal, o que leva à perda da inibição nos neurónios locais da medula espinhal e nas vias aferentes sensoriais. Outros mecanismos propostos para a espasticidade incluem a descarga prolongada do neurónio motor, alterações do tecido conjuntivo e a coativação anormal dos músculos. As pernas são as mais comumente

afetadas pela espasticidade, mas também ocorre noutras regiões como os músculos cervicais do pescoço, no soalho pélvico, dedos das mãos e pés, e músculos paravertebrais axiais (Rizzo et al., 2004).

A dor é um sintoma comum nos doentes com EM. Uma revisão sistemática da dor em adultos com EM, determinou uma prevalência de 63%. Os tipos de dor e as suas prevalências foram as seguintes: cefaleia em 43%, dor neuropática nos membros 26%, lombalgia em 20%, sinal de Lhermitte em 16%, espasmos dolorosos em 15%, nevralgia do trigémio em 4%. A dor associada à EM pode surgir de fontes neurogénicas e não neurogénicas. A dor neurogénica inclui a dor paroxística, dor persistente (por exemplo, sensação de queimadura ou de gelo nos pés, mãos, membros e tronco) e dor neuropática episódica. A dor musculoesquelética e dos tecidos moles pode ser causada por paralisia, imobilidade ou espasticidade (Drulovic et al., 2015).

Um fenómeno referido como o “abraço da EM” é atribuído de forma variável à dor neuropática ou à espasticidade dos músculos torácicos e abdominais; consiste em sensações de aperto e constrição, frequentemente desconfortáveis e dolorosas (Drulovic et al., 2015).

O sinal de Lhermitte é um sintoma sensorial transitório descrito como a sensação de choque eléctrico que irradia pela coluna ou pelos membros, na maioria das vezes após a flexão do pescoço (Beckmann et al., 2015).

A disfunção urinária, como incontinência, disúria e aumento da frequência urinária, é comum nos doentes com EM. Esta disfunção pode ocorrer em qualquer fase da doença, inclusive no seu início. A incontinência urinária afeta cerca de 75% dos doentes com EM. A disfunção intestinal afeta cerca de 50% dos doentes com EM. Os doentes podem-se queixar de obstipação, incontinência fecal ou ambas (DasGupta & Fowler, 2003).

Na região orofacial, ocorre nevralgia do trigémeo, uma manifestação inicial comum da doença, neuropatia sensorial do trigémeo e paralisia facial. Existe também uma alta prevalência de disfunções temporo-mandibulares, como dor e dificuldade na abertura da boca. Alguns estudos também relatam bruxismo, hipersensibilidade dentária e xerostomia (Costa et al., 2022; Hatipoglu et al., 2016; Sevim et al., 2015; Williams et al., 2011).

Nevralgia do trigémeo, espasmo hemifacial e nevralgia do glossofaríngeo ocorrem quando a lesão desmielinizante envolve a zona de entrada (ou saída) do quinto, sétimo e

nono nervo cranial, respetivamente. (Costa et al., 2022; Hatipoglu et al., 2016; Sevim et al., 2015; Williams et al., 2011)

1.8. SUBTIPOS CLÍNICOS

Atualmente, definem-se os seguintes subtipos clínicos de EM:

Síndrome Clínica Isolada – é um episódio clínico monofásico com sintomatologia e achados que refletem um evento de desmielinização inflamatória no SNC uni- ou multifocal. Desenvolve-se aguda ou subagudamente, com duração de pelo menos 24 horas, com ou sem recuperação e na ausência de febre ou infeção. Semelhante a um surto de EMSR mas num doente não diagnosticado com EM. Se o doente for posteriormente diagnosticado com esclerose múltipla (provando-se que existe disseminação no espaço e no tempo), então o SCI foi o primeiro surto do doente (Thompson et al., 2018).

Esclerose Múltipla Surto Remissão (EMSR) – cerca de 90% dos casos são deste tipo, caracterizado por crises de disfunção neurológica que geralmente progridem ao longo de dias a semanas. Nas crises iniciais, existe recuperação parcial ou completa ao longo de semanas ou meses seguintes. No entanto, à medida que as crises vão ocorrendo, a recuperação pode-se tornar menos evidente. Enquanto que no passado se pensava que os doentes entre crises estariam neurologicamente estáveis, atualmente sabe-se que pode ocorrer progressão silenciosa mesmo na ausência de crise (Loscalzo et al., 2022).

Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP) – evolui sempre a partir do tipo Surto Remissão, mas a certa altura no curso clínico da doença, ocorre deterioração progressiva sem estar associada a surtos. Este tipo de EM causa muito maior disfunção neurológica que o tipo Surto Remissão. Posteriormente, a transição de SR para SP era de cerca de 3% por cada ano pré-tratamento, significando que a maioria dos casos evoluiria para SP. Devido ao avanço e eficácia de novas terapêuticas, esta percentagem reduziu para cerca de 1% por ano (Loscalzo et al., 2022).

Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP) – constitui cerca de 10% dos casos. Estes doentes sofrem um declínio progressivo da função neurológica desde o início da doença. Em comparação com a EMSR, este subtipo está distribuído equitativamente pelos sexos, surge numa fase mais tardia da vida (cerca dos 40 anos) e a incapacidade evolui

mais rapidamente. Apesar destas diferenças, a doença subjacente aparenta ser a mesma (Loscalzo et al., 2022).

Síndrome Radiológica Isolada – Não é considerada um fenótipo distinto de EM, mas o aumento da frequência deste achado na RM tem sido estudado por ser de interesse à comunidade de EM. O termo SRI foi introduzido em 2009 por Okuda et al., onde os autores identificam doentes com anormalidades na RM altamente sugestivas de ocorrência de lesões de desmielinização, mas na ausência de sinais ou sintomas clínicos. Apesar de poucos estudos até agora terem estudado este acontecimento, pensa-se que estes doentes têm um risco aumentado de desenvolverem EM clinicamente definida no futuro. No mesmo estudo de Okuda et al. (2009), foi apresentada uma taxa de conversão de SIR para SCI ou EM, de 30%, com um tempo médio de 5.4 anos até ao evento (Klineova & Lublin, 2018).

1.9. DIAGNÓSTICO

Os critérios de diagnóstico da EM combinam evidência clínica, imagiológica e laboratorial e têm evoluído ao longo do tempo, com a mais recente atualização tendo ocorrido em 2017 pelo Painel Internacional de Diagnóstico de Esclerose Múltipla *International Panel on Diagnosis of Multiple Sclerosis*. O seu principal objetivo é demonstrar a disseminação de lesões típicas de EM no espaço e no tempo, condição essencial para fazer um diagnóstico seguro (Lublin et al., 2017).

O diagnóstico incorreto da EM continua a ser um problema na prática clínica. Existem inúmeras doenças do SNC com as quais é necessário fazer um diagnóstico diferencial, tais como a enxaqueca, a fibromialgia, sintomas inespecíficos com imagens de ressonância magnética anormais, o transtorno neurológico funcional e a neuromielite óptica. Os critérios de McDonald revistos em 2018 (Thompson et al., 2018) são os mais amplamente utilizados para o diagnóstico da EM. Para estabelecer um diagnóstico de EM de acordo com estes critérios, é necessário que haja evidência de lesões no SNC disseminadas no espaço – as lesões precisam de estar presentes em várias regiões do sistema nervoso central e deve haver evidência de lesões disseminadas no tempo ou ocorrendo em momentos diferentes. Os critérios de McDonald incluem o uso de ressonância magnética (RM) para estabelecer a presença de lesões disseminadas no

espaço ou no tempo. O diagnóstico da EM depende da integração de achados clínicos, de imagiológicos e laboratoriais, uma vez que ainda não há uma característica clínica patognomónica única ou um biomarcador laboratorial de diagnóstico que possa detectar eficazmente a doença. O teste laboratorial mais utilizado é a presença de BOC de IgG no LCR de doentes com EM, agora incluída nos critérios de McDonald de 2017 (Maroto-García et al., 2023).

Assim, os critérios de diagnóstico da EM de McDonald (Tabela 1), baseiam-se na documentação de dois ou mais episódios de sintomas, e de dois ou mais sinais que reflitam alterações na substância branca em tratos não contíguos. Os sintomas devem durar mais de vinte e quatro horas e surgir como episódios separados por períodos superiores a um mês ou mais. Em doentes que apresentam apenas um dos dois sinais necessários no exame neurológico, o segundo pode ser documentado por ressonância magnética ou potenciais evocados (EP). No esquema de diagnóstico mais recente, o segundo evento clínico (no tempo) pode ser apoiado exclusivamente por achados de RM, que consistem no desenvolvimento de novas lesões focais de substância branca ou na presença simultânea de uma lesão com realce e uma lesão sem realce numa localização assintomática. Em doentes cuja evolução é progressiva desde o início por seis meses ou mais sem recorrências, a quantificação de imunoglobulinas G (IgG) intratecais pode ser usada para apoiar o diagnóstico de EMPP (Loscalzo et al., 2022).

Apresentação Clínica	Critérios adicionais para fazer o diagnóstico de EM
... numa pessoa que experienciou um surto típico/ Síndrome Clínica Isolada	
<p>2 ou mais surtos e evidência clínica de 2 ou mais lesões</p> <p>OU</p> <p>Evidência de 1 lesão com evidência clara de surto prévio envolvendo uma lesão numa localização diferente</p>	Nenhum
<p>2 ou mais surtos e evidência clínica de 1 lesão</p>	<p>Disseminação no Espaço demonstrada por:</p> <p>Surto adicional noutra local do SNS</p> <p>1 ou mais lesões em T2 características de EM em 2 ou mais áreas do SNS</p>
<p>1 surto e evidência clínica de 2 ou mais lesões</p>	<p>Disseminação no Tempo demonstrada por:</p> <p>Surto adicional</p> <p>Presença simultânea de lesões com e sem realce características de EM na RM, ou nova lesão em T2 ou nova lesão com realce na RM quando comparada com RM de base</p> <p>Bandas oligoclonais no LCR</p>
<p>1 surto e evidência clínica de 1 lesão</p>	<p>Disseminação no Espaço demonstrada por:</p> <p>Surto adicional num local diferente do SNS</p> <p>1 ou mais lesões em T2 características de EM em 2 ou mais áreas do SNS</p> <p>E Disseminação no Tempo demonstrada por:</p> <p>Surto adicional</p> <p>Presença simultânea de lesões com e sem realce características de EM na RM, ou novas lesões em T2 ou lesões com realce na RM quando comparada com a RM de base (sem ter em consideração quando foi realizada a RM de base)</p> <p>Bandas oligoclonais no LCR</p>
... numa pessoa que tem progressão constante da doença desde o início	
<p>1 ano de progressão de doença (retrospectiva ou prospetiva)</p>	<p>Disseminação no Espaço demonstrada por:</p> <p>1 ou mais lesões características de EM em T2</p> <p>2 ou mais lesões em T2 na medula espinhal</p>

	Bandas oligoclonais no LCR
--	----------------------------

Tabela 1 – Critérios de McDonald de 2017 para o diagnóstico de EM. Adaptado de Thompson et al., (2018).

A evidência clínica depende primariamente em sinais clínicos determinados objetivamente. Um historial de sintomas pode levar à suspeita de doença, mas não é suficiente para fazer o diagnóstico (Thompson et al., 2018).

A análise laboratorial e radiológica, incluindo a Ressonância Magnética, análise do LCR e potenciais evocados visuais, contribuem para o diagnóstico e são essenciais quando a apresentação clínica por si só é insuficiente. Cada um destes exames dá diferentes tipos de informação e o seu valor depende do contexto no qual o diagnóstico está a ser feito. Todos têm limitações de sensibilidade e especificidade. Os exames imagiológicos são os mais sensíveis e específicos para o diagnóstico de EM (Thompson et al., 2018).

1.9.1 A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A ressonância magnética é cada vez mais utilizada para apoiar o diagnóstico da EM e para procurar características radiológicas atípicas que possam argumentar contra esse diagnóstico (Thompson et al., 2018).

O MAGNIMS (*European Magnetic Resonance Network in Multiple Sclerosis*) e o *Consortium of Multiple Sclerosis Centers* recentemente propuseram protocolos padronizados de RM para o processo diagnóstico e para o acompanhamento da esclerose múltipla. A ressonância magnética do cérebro e da medula espinhal continua a ser o exame complementar mais útil para auxiliar no diagnóstico da esclerose múltipla e pode substituir as descobertas clínicas na determinação da disseminação no espaço ou disseminação no tempo em doentes com uma síndrome clinicamente isolada típica (Thompson et al., 2018).

A RM revolucionou o diagnóstico e o tratamento da Esclerose Múltipla; anormalidades características são encontradas em >95% dos doentes, embora >90% das

lesões visualizadas sejam assintomáticas. Um aumento na permeabilidade vascular devido à quebra da barreira hematoencefálica (BBB) é detetado pela fuga de gadolínio intravenoso (Gd) para o parênquima cerebral. Esta fuga ocorre precocemente no desenvolvimento de uma lesão de EM e serve como um marcador útil de inflamação. O contraste com Gd geralmente persiste por cerca de um mês e a placa residual de EM permanece visível indefinidamente como uma área focal de hiperintensidade (uma lesão) nas imagens ponderadas em T2. As lesões geralmente estão orientadas perpendicularmente à superfície ventricular, correspondendo ao padrão patológico de desmielinização perivenosa (dedos de Dawson). As lesões são multifocais no cérebro, tronco cerebral e medula espinhal. Lesões maiores que seis milímetros localizadas no corpo caloso, substância branca periventricular, tronco encefálico, cerebelo ou medula espinhal são particularmente importantes para o diagnóstico. Estudos sequenciais de RM no início da EM Surto Remissão revelam que surtos de atividade inflamatória focal ocorrem com muito mais frequência do que o previsto pela frequência de recidivas. Portanto, no início da EM a maior parte da atividade da doença é clinicamente silenciosa. O volume total de sinais anormais com reforço em T2 (a "carga da doença") mostra uma correlação significativa (embora fraca) com a incapacidade clínica. Medidas quantitativas de atrofia cerebral e medular são evidências de lesão difusa do tecido e correlacionam-se fortemente com graus de incapacidade ou EM progressiva. Estudos sequenciais de RM também indicam que a atrofia progressiva em todo o cérebro ocorre mesmo no início da EM e continua ao longo do curso da doença. Aproximadamente um terço das lesões ponderadas em T2 aparecem como lesões hipointensas (buracos negros) nas imagens ponderadas em T1. Os buracos negros podem ser um marcador de desmielinização irreversível e perda axonal, embora dependa do momento da aquisição da imagem (por exemplo, a maioria das lesões agudas de EM de contraste com Gd é escura em T1) (Loscalzo et al., 2022).

1.9.2 POTENCIAIS EVOCADOS

Os testes de potenciais evocados (PE) avaliam a função nas vias aferentes (visuais, auditivas e somatossensoriais) ou eferentes (motoras), do SNC. Através de um computador, é calculada a média dos potenciais elétricos do SNC provocados pela estimulação repetitiva de nervos periféricos específicos ou do cérebro. Estes testes fornecem mais informações quando as vias estudadas não estão clinicamente envolvidas.

Por exemplo, num doente com uma síndrome de medula espinhal recorrente com déficits sensoriais nas pernas, um PE somatossensorial anormal após estimulação do nervo tibial posterior fornece pouca informação nova. Em contraste, um PE visual anormal nessas circunstâncias permitiria o diagnóstico de esclerose múltipla clinicamente definitiva. Anormalidades numa ou mais modalidades de PE ocorrem em 80-90% dos doentes com EM. As anormalidades nos PE não são específicas para a EM, embora um atraso acentuado na latência de um componente específico do PE (em oposição a uma amplitude reduzida ou forma de onda distorcida) seja sugestivo de desmielinização (Loscalzo et al., 2022).

1.9.3 LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

As anormalidades detetadas no líquido cefalorraquidiano na esclerose múltipla são: pleocitose de células mononucleares e um aumento nos níveis de IgG sintetizada intratecalmente. A proteína total do LCR geralmente está dentro da faixa normal ou levemente elevada. Diversas fórmulas distinguem a IgG sintetizada intratecalmente da IgG que entra no SNC passivamente a partir do soro. O índice de IgG do LCR expressa a razão de IgG para albumina no LCR dividida pela mesma razão no soro. A taxa de síntese de IgG utiliza medições de IgG e albumina no soro e no LCR para calcular a taxa de síntese de IgG no SNC. A medição de bandas oligoclonais (BOCs) por eletroforese em gel de agarose no LCR também avalia a produção intratecal de IgG. Duas ou mais BOCs discretas, não presentes numa amostra de soro pareada, são encontradas em >90% dos doentes com EM. As BOCs podem estar ausentes no início da EM, e em doentes individuais, o número de bandas pode aumentar com o tempo.

Uma pleocitose leve no LCR (>5 células/ μ L) está presente em cerca de 25% dos casos, geralmente em doentes jovens com esclerose múltipla recorrente (EMRR). Uma pleocitose de >75 células/ μ L, a presença de leucócitos polimorfonucleares ou uma concentração de proteína >1 g/L (>100 mg/dL) no LCR é sugestivo de que o doente não tem esclerose múltipla (Loscalzo et al., 2022).

1.10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A possibilidade de um diagnóstico alternativo deve sempre ser considerada, especialmente quando: os sintomas estão localizados exclusivamente na fossa posterior, junção craniocervical ou medula espinhal; o doente tem menos de 15 anos ou mais de 60 anos; o curso clínico é progressivo desde o início; o doente nunca apresentou sintomas visuais, sensoriais ou da bexiga; os resultados laboratoriais (por exemplo, RM, LCR ou PE) são atípicos. Sintomas incomuns ou raros na EM (por exemplo, afasia, parkinsonismo, coreia, demência isolada, atrofia muscular grave, neuropatia periférica, perda episódica de consciência, febre, dor de cabeça, convulsões ou coma) são sugestivos de um diagnóstico alternativo. O diagnóstico é dificultado em doentes com início rápido ou explosivo ou com sintomas leves e exame neurológico normal. Distúrbios que podem ser confundidos com a EM incluem: neuromielite óptica, sarcoidose, distúrbios vasculares (síndrome antifosfolipídica e vasculite), raramente linfoma do SNC e ainda mais raramente infecções como sífilis ou doença de Lyme. Os testes específicos necessários para excluir diagnósticos alternativos variam com cada situação clínica; no entanto, a taxa de sedimentação de eritrócitos, nível sérico de vitamina B12, anticorpos antinucleares e anticorpo treponémico devem ser obtidos em todos os doentes com suspeita de EM (Loscalzo et al., 2022).

1.11. PROGNÓSTICO

A maioria dos doentes com esclerose múltipla apresenta incapacidade neurológica progressiva. No entanto, o avanço da terapêutica nos últimos anos e a disponibilidade das Terapias Modificadoras da Doença (TMD) levou a que o prognóstico a longo prazo para a EM tenha melhorado substancialmente. A introdução generalizada das TMD para a EM Surto Remissão, numa fase mais precoce da doença, será em parte responsável por esta melhoria e é de esperar que com a pesquisa contínua de agentes mais eficazes, o prognóstico venha a melhorar mais ainda no futuro. Apesar do avanço verificado, ainda não existem terapias eficazes para a esclerose múltipla primária progressiva.

Devido à variabilidade com que esta doença se pode manifestar em cada indivíduo, o prognóstico torna-se difícil de estabelecer. As ocorrências de certas características clínicas podem ser sugestivas de um prognóstico mais favorável. Estas incluem a ocorrência de neurite óptica ou sintomas sensoriais no início da doença; menos de duas

recaídas no primeiro ano da doença; e incapacidade ligeira após 5 anos. Os preditores de um curso precoce e agressivo da doença incluem uma idade mais avançada no início dos sintomas, uma maior incapacidade e o aparecimento de sinais motores durante o primeiro ano da doença. Os doentes com ataxia troncular, tremor de ação, sintomas piramidais ou um curso progressivo da doença têm mais probabilidade de ficarem incapacitados. Doentes com um curso favorável a longo prazo desenvolvem menos lesões, quando observadas por RM, e menos atrofia cerebral nos primeiros anos da doença, e vice-versa. Importante notar que alguns doentes com EM têm uma variante benigna da doença e nunca desenvolvem deficiência neurológica, mesmo quando não são tratados. A probabilidade de ter EM benigna é estimada em menos de 10%. Doentes com EM benigna 15 anos após o início da doença e com exames neurológicos totalmente normais provavelmente manterão o seu curso benigno.

Em doentes com o seu primeiro episódio desmielinizante (ou seja, uma síndrome clinicamente isolada), a RM cerebral fornece informações prognósticas. Com três ou mais lesões típicas na RM ponderada em T2, o risco de desenvolver EM após 20 anos é de cerca de 80%. Por outro lado, com uma RM cerebral normal, a probabilidade de desenvolver EM é inferior a 20%. Da mesma forma, a presença de duas ou mais lesões realçadas com gadolínio (Gd) numa fase inicial, é altamente preditiva de futura EM, assim como o aparecimento de novas lesões na RM ponderada em T2 ou novo realce com Gd 3 meses ou mais após o episódio inicial (Loscalzo et al., 2022).

É também importante referir que doentes grávidas experienciam menos surtos que o expectável durante a gestação, especialmente no último trimestre. Nos 3 meses pós-parto, o risco de surto é maior. Quando se considera o ano da gravidez como um todo (9 meses de gravidez mais 3 meses pós-parto) o curso da doença em geral não é alterado. A terapia é normalmente descontinuada durante a gravidez, apesar do risco dos fármacos utilizados ser baixo.

1.12. TRATAMENTO

As estratégias terapêuticas atuais estão focadas no tratamento de surtos, melhoria dos sintomas e redução da atividade biológica através das terapias modificadoras da doença. As TMD atuam através da supressão ou modulação da atividade imunológica e exercem

atividade anti-inflamatória especialmente durante períodos de doença ativa da EM. Assim, reduzem a ocorrência de surtos, o aparecimento de lesões novas na RM e atrasam o surgimento de incapacidade (Hauser & Cree, 2020).

Para o tratamento a curto prazo de um primeiro surto ou de uma exacerbação aguda, são utilizados glucocorticóides que reduzem a gravidade e duração dos surtos. A administração é normalmente intravenosa, de metilprednisolona, 500-1000 mg/dia durante 3 a 5 dias, podendo ser seguida ou não de prednisona oral, começando com 60-80 mg/dia e reduzindo a dose gradualmente ao longo de duas semanas. Os efeitos secundários desta terapia incluem: edema, hipocaliemia, ganho ponderal, perturbações gástricas, acne e instabilidade emocional (Loscalzo et al., 2022).

Para o tratamento das formas recorrentes de EM (EMSR, EMSP com exacerbações) utilizam-se agentes imunossupressores e imunomodulatórios, que demonstraram reduzir a frequência de surtos e a evolução de novas lesões cerebrais na RM (Wingerchuk & Carter, 2014).

O uso de fármacos modificadores da doença, é geralmente empregue na EMSR e em doentes que manifestem um grau de doença ligeiro a moderado, ao passo que os doentes que manifestam formas mais agressivas da doença iniciam a terapêutica de segunda linha. É de salientar, ainda, que nos casos em que os doentes não conseguem tolerar os efeitos adversos, ou nos doentes previamente tratados com a terapêutica de primeira linha que não obtiveram uma resposta eficaz, passa-se à terapêutica de segunda linha (Dörr & Paul, 2015).

1.12.1 TERAPÊUTICA DE PRIMEIRA LINHA

Interferão beta (IFN- β) –é uma cadeia única de polipéptidos pertencentes à família das citocinas cujo mecanismo de ação envolve imunomodulação através da diminuição da expressão de moléculas do complexo MHC em células apresentadoras de antígenos (APC), reduzindo a pró-inflamação e aumentando as citocinas anti-inflamatórias, inibindo a proliferação de células T, e bloqueando a migração de células inflamatórias para o SNC. Reduz modestamente a frequência de surtos e aparecimento de novas lesões na RM e atrasa a acumulação de incapacidade. Efeitos adversos comuns incluem sintomas

semelhantes à gripe, e também reação no local de injeção de administração subcutânea (Hauser & Cree, 2020).

Acetato de glatirâmero – sequência sintética de quatro aminoácidos, que possui ação imunomoduladora, mas sem atividade imunossupressora. Reduz o número de episódios e a progressão da incapacidade em doentes com EM-SR. A ação do GA baseia-se em três mecanismos importantes, ou seja, imunomodulação periférica, imunomodulação no SNC e proteção neuropática (Aharoni, 2013).

Teriflunomida – é o metabolito ativo da leflunomida, um imunossupressor utilizado na artrite reumatóide. A teriflunomida inibe a diidroorotato desidrogenase, uma enzima envolvida na síntese de pirimidinas. Esta é importante para a rápida divisão das células, como os linfócitos ativados, e para além de serem utilizadas na síntese de ADN e RNA, são também utilizadas na glicosilação de proteínas ou biossíntese de membranas lipídicas. Esta via de inibição leva a uma diminuição significativa da inflamação, desmielinização e degeneração axonal no SNC, através da redução das células T autorreativas e células B em circulação. Este fármaco acarreta risco de hepatotoxicidade e teratogénese (Chan et al., 2016).

Fumarato de dimetilo – ativam a via intracelular do fator Nuclear (eritroide-derivado 2)-tipo 2 (Nrf2), o que leva ao aumento da expressão de enzimas antioxidantes. O Nrf2 controla a transcrição de vários genes responsáveis pela ação antioxidante, que estão envolvidas no controlo redox das vias de destoxificação e anti-inflamatória dos diferentes tecidos e órgãos, incluindo do SNC. É eficaz na redução do risco e da frequência de surtos, em adultos com EMSR. Os principais riscos são controláveis e incluem rubor e problemas gastrointestinais, os efeitos secundários mais frequentes (Al-Khamis, 2016).

Alentuzumab – é um anticorpo monoclonal humanizado. O seu alvo é a glicoproteína CD-52, à qual se liga seletivamente, presente na superfície celular dos linfócitos T e B, monócitos e eosinófilos. Devido ao facto de as células do sistema imunitário inato possuírem fraca expressão do CD-52, são pouco ou nada afetadas (Jones & Coles, 2014).

Logo após a administração por via endovenosa, ocorre um rápido decréscimo dos níveis de linfócitos T e B em circulação. Os níveis vão-se restabelecendo ao longo do tempo, com as células B a recuperar após 6 meses e as células T após 12 meses (English & Aloï, 2015).

1.12.2 TERAPÊUTICA DE SEGUNDA LINHA

Ocrelizumab – é um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD20, altamente eficaz contra a progressão silenciosa e surtos em doentes com EMSR e tem o grande benefício de parar o desenvolvimento de novas lesões detetadas pela RM. O seu mecanismo de ação é pela depleção seletiva de células B que expressam CD20, preservando assim a imunidade humoral pré-existente e a capacidade reconstitutiva de células B. É administrado por via intravenosa a cada 24 semanas. Uma das complicações conhecidas deste fármaco é causar infeções graves causadas pelo vírus do herpes (Hauser & Cree, 2020).

Natalizumab – é um inibidor da integrina α -4- β 1, uma molécula de adesão que é expressa na superfície dos linfócitos e está envolvida na transmigração através do endotélio para o SNC. É administrada intravenosamente, a cada 4 semanas. É altamente eficaz na redução de surtos e no atraso da progressão da doença em doentes com EMSR. É geralmente bem tolerada pelos doentes, no entanto o tratamento a longo prazo acarreta o risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (uma infeção oportunista causada pelo vírus John Cunningham), afetando cerca de 0.4% dos doentes. A incidência desta infeção aumenta com a exposição ao natalizumab e o risco pode ser avaliado de acordo com os níveis de anticorpos John Cunningham (JC) no sêrum. Em doentes com o anticorpo JC negativo, o risco de infeção é mínimo, <1:10,000. Nos doentes com o anticorpo JC positivo, o risco pode ser $\geq 1.1\%$ anualmente (Hauser & Cree, 2020).

Fingolimod – foi a primeira terapia oral aprovada para a EMSR. É um inibidor da esfingosina-1-fosfato (*sphingosine-1-phosphate*, S1P) que previne a saída dos linfócitos dos órgãos linfáticos secundários, bloqueando a infiltração autoreativa de linfócitos para o SNC. É bem tolerada, apesar dos efeitos adversos incluírem: alterações ligeiras nas análises laboratoriais de rotina como, por exemplo, aumento da função hepática ou linfopenia. Pode também ocorrer bloqueio cardíaco ou bradicardia quando a terapêutica é iniciada, por isso é recomendado um período de observação de 6 horas, com monitorização por eletrocardiograma, quando é administrada a primeira dose. Outros efeitos secundários incluem edema da mácula e, raramente, disseminação do vírus *Varicela-Zoster*, infeções por *Criptococcus* e Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (Hauser & Cree, 2020).

1.12.3 A REMIELINIZAÇÃO – OBJETIVOS PARA O TRATAMENTO DA EM NO FUTURO

A necessidade à qual ainda não existe resposta no tratamento da EM é o desenvolvimento de tratamentos que revertam a progressão da doença. Uma das estratégias mais viáveis para alcançar isso é através da remielinização endógena, que, ao ser bem-sucedida, restaura a condução nervosa e previne a neurodegeneração (Wooliscroft et al., 2019).

A desmielinização pode ser seguida de uma resposta regenerativa, que leva à formação de uma bainha nova de mielina à volta dos axónios expostos, por oligodendrócitos recém-formados. Foi observado que, histopatologicamente, este é um processo que pode ocorrer extensamente em pessoas com EM, mas em relativamente baixa magnitude para ser significativa (Cunniffe & Coles, 2021).

Na investigação pré-clínica, já foram definidas estratégias para conseguir o efeito amplificado da remielinização nos axónios desmielinizados, e resultados precoces de ensaios clínicos têm tido algum sucesso. No entanto, ainda persistem muitas questões por resolver antes da apresentação deste novo método terapêutico no tratamento da EM (Cunniffe & Coles, 2021)

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. ESCLEROSE MÚLTIPLA: IMPLICAÇÕES NA SAÚDE ORAL

A Esclerose Múltipla é uma condição que afeta o SNC e é caracterizada por áreas de desmielinização no cérebro e espinhal medula. Estas áreas de desmielinização são responsáveis por vários sinais neurológicos que são patognômicos desta doença. Na maioria dos casos, desenvolve-se lentamente e tem fases de progressão e remissão. É particularmente destrutiva da substância branca, com predileção para os fascículos laterais e posteriores das regiões cervicais e dorsais, os nervos ópticos, tronco cerebral e região periventricular. Com o progredir da doença, pode afetar a substância cinzenta e causar a destruição dos axônios dos tratos longos (Chemaly et al., 2000).

A EM também pode afetar a região orofacial, causando nevralgia do trigêmio, que pode ocorrer como uma das primeiras manifestações da doença, neuropatia sensorial e paralisia facial (Costa et al., 2022).

2.2. MANIFESTAÇÕES OROFACIAIS

As manifestações orofaciais podem ocorrer devido à desmielinização dos nervos da cabeça e pescoço. Os sintomas resultantes deste acontecimento podem ser: nevralgia do trigêmio (NT) e outros padrões de dor, dormência, fraqueza muscular, tremor, espasmos hemifaciais, disfagia e contrações involuntárias dos músculos faciais (Cockburn et al., 2017). A prevalência de doença periodontal é alta nestes doentes; contudo, os estudos são contraditórios em relação à prevalência de cáries. A higiene oral também pode estar comprometida devido a déficits neurológicos que afetem funções motoras, cognitivas, visuais e de dor (Costa et al., 2022).

Existe uma prevalência alta de disfunções temporo-mandibulares, como dor e dificuldade na abertura de boca, que podem ser atribuídas a dor miofascial e do pescoço. Alguns estudos também relatam bruxismo, hipersensibilidade dentária e xerostomia (Costa et al., 2022).

As disfunções temporo-mandibulares são das causas mais comuns de dor orofacial nos doentes com EM. Estas têm um efeito multidimensional, com sintomas de dor nas áreas

pré- e pós-auriculares, ângulo da mandíbula, ramo da mandíbula e região temporal. A dor frequentemente irradia para a região temporal, occipital ou cervical e na região malar da face. Pode ser uni- ou bilateral e ter intensidade variável, que agrava habitualmente com a abertura da boca, bocejar ou mastigar (Costa et al., 2022).

As nevralgias craniais, incluindo a nevralgia do trigêmio, nevralgia do glossofaríngeo e nevralgia do occipital, são expressões típicas de dor neuropática na EM e são caracterizadas por dor paroxística semelhante a choques elétricos, que podem ser espontâneas ou evocadas por estímulos inócuos em zonas gatilho específicas. Pensa-se que a desmielinização tem um papel importante na origem da dor nevrálgica nas nevralgias craniais da EM (Covello et al., 2020).

A EM está associada a um aumento da prevalência de NT vinte vezes superior à da população sem EM. A NT aparece, na maioria dos casos, após o início da EM, mas 10% dos doentes reportam NT como o primeiro sinal de EM (Zakrzewska et al., 2018).

A neuropatia sensorial, secundária à EM, pode-se apresentar como parestesia bilateral, progressiva e frequentemente irreversível, envolvendo a segunda e terceira divisão do nervo trigêmio. Esta parestesia pode ser acompanhada por dormência intra- ou extra-oral, formigueiro ou dor. O seu estabelecimento é súbito e por vezes acompanhado de dor. A neuropatia do nervo mentoniano causa dormência no lábio inferior e queixo, com ou sem dor (Chemaly et al., 2000).

A grande prevalência de sintomas de disfunção temporomandibular pensa-se que possa ser atribuída à dor miofascial e cervical subjacente (Covello et al., 2020).

Os espasmos tónicos dolorosos dos músculos faciais são específicos da EM. Estes são contrações involuntárias, uni- ou bilaterais, estereotipadas, que duram menos de 2 minutos e podem ocorrer várias vezes ao dia. Podem ser despoletados pelo toque, movimento, hiperventilação, emoções e são, raramente, precedidos por uma aura sensorial. Podem ter início na face e espalhar-se para uma parte adjacente do corpo. Estes espasmos têm origem no SNC, devido à hiperatividade nas fibras motoras centrais, por lesões na cápsula interna, pedúnculo cerebral, medula ou espinhal medula (Covello et al., 2020).

Vários estudos reportam o impacto dos sintomas orofaciais na qualidade de vida dos doentes afetados por EM. Os sintomas acima descritos, mais espasticidade, ataxia, tremor,

fadiga, depressão e incapacidade progressiva, afetam a capacidade do indivíduo de manter a saúde oral, colaborar com o tratamento dentário, e aceder a serviços médico-dentários. Doentes com dormência ou parestesia nos braços e nas mãos podem ter dificuldade em segurar objetos, como uma escova de dentes. O tremor pode afetar a cabeça, a mandíbula, os lábios, o discurso, e levar a descoordenação motora (Covello et al., 2020). Num doente com EM severamente avançada, a destreza manual estará reduzida e a perda de coordenação muscular resulta numa dificuldade acrescida em manter a higiene oral adequada (Covello et al., 2020).

Num estudo realizado por Danesh-Sani et al. (2013), foi reportado que a incidência de manifestações orofaciais numa amostra de 500 doentes com EM, foi de 88.6%. Dentro destas, as alterações visuais foram as mais frequentes (80.4%), seguidas de disfunções temporomandibulares (58.2%), disartria (42.1%), disfagia (26.6%), paralisia facial (19%) e nevralgia do trigémio (7.9%). O perfil clínico destes doentes está resumido na tabela 2. Foi também observado que doentes com maior duração de doença (mais de 7 anos), apresentavam mais manifestações orofaciais, em comparação com doentes com menor duração de doença.

Doentes	Género		Idade		Duração de doença		Historial Familiar	
	M	F	0-32	Mais que 32	0-7	Mais que 7	Com EM	Sem EM
Com Manifestações Orofaciais (n=443)	120 (27%)	323 (73%)	249 (56.2%)	194 (43.8%)	280 (63.2%)	163 (36.8%)	66 (15%)	377 (85%)
Sem Manifestações Orofaciais (n=57)	12 (21%)	45 (79%)	40 (70%)	17 (30%)	44 (77.2%)	13 (22.8%)	11 (19.3%)	46 (80.7%)

Tabela 2 – Perfil clínico dos doentes com EM com e sem manifestações orais. F: feminino, M: masculino, EM: esclerose múltipla. Tabela adaptada de Danesh-Sani et al. (2013).

Num estudo preliminar publicado em por Hatipoglu et al., (2016), foi observada uma tendência de haver queixas maxilofaciais previamente a um surto, especialmente em

doentes com EMRR. Ao mesmo tempo, os autores referem a necessidade de mais investigação sobre este tema.

2.2.1 NEURALGIA DO TRIGÉMIO

A neuralgia do trigémio (NT) é caracterizada por dor tipo choque elétrico, recorrente, unilateral, de curta duração (de um segundo a 2 minutos) e começo e término abrupto. A dor está distribuída a uma ou mais divisões do nervo trigémio e é despoletada por estímulos inócuos (toque suave, mastigação, escovar os dentes, engolir) em “zonas gatilho” (de estímulo cutâneo ou da mucosa). Pode também ocorrer simultaneamente dor contínua de intensidade moderada nas distribuições das divisões do nervo afetadas (Maarbjerg et al., 2014).

A neuralgia do trigémio pode ocorrer por compressão vascular que produz alterações morfológicas na raiz do nervo – neuralgia do trigémio clássica. Pode ocorrer também devido a uma condição neurológica subjacente – neuralgia do trigémio secundária, ou pode ser idiopática. A NT secundária ocorre em até 15% dos doentes com NT e o diagnóstico é feito na presença de uma anormalidade estrutural que afeta o nervo como placas de esclerose múltipla, tumores e anormalidades da base do crânio. As placas causadas pela EM são as mais identificadas entre estas. Os doentes com EM têm até vinte vezes o risco aumentado para desenvolverem NT, e cerca de 1.9%-4.9% dos doentes com EM sofrem desta condição de dor neuropática e não são observadas diferenças entre os subtipos de EM (Di Stefano et al., 2019). Doentes com NT que depois são diagnosticados com EM correspondem a 2%-14% (Solaro et al., 2004).

Enquanto se sabe que doentes com NT clássica e idiopática têm intervalos de remissão completa da dor que pode durar de semanas a anos, ou mais frequentemente, meses; existe falta de consenso acerca da ocorrência de períodos de remissão na NT secundária à EM (Di Stefano et al., 2018).

A NT em todos os seus tipos (clássica, secundária ou idiopática) é mais comum nas mulheres que nos homens e afeta geralmente mais o lado direito da face. Na NT secundária à EM sabe-se, no entanto, que tem tendência para ocorrer em idades mais jovens, com a idade de estabelecimento entre os 40 e 50 anos. Apesar das características da NT secundária serem semelhantes às dos outros tipos, esta costuma ser mais

frequentemente bilateral nos doentes com EM, estimando-se que afete cerca de 18% dos doentes com dor bilateral. Déficits da função sensitiva discriminatória, que são altamente sugestivos de NT secundária, ocorrem em cerca de 37% dos casos de NT secundária (Di Stefano et al., 2018).

A NT secundária à EM estava associada a uma lesão que envolvia a área anatómica correspondente ao segmento intrapontino do nervo trigémio, centrada na região da ponte ventrolateral entre a entrada da raiz do nervo trigémio e o núcleo do trigémio, ao longo dos aferentes primários do trigémio. Atualmente, através de estudos neuroimagiológicos, sabe-se que o que é mais frequente ocorrer é a NT secundária à EM ser causada por um mecanismo de “duplo esmagamento” (do inglês *double-crush mechanism*): existe concomitantemente compressão neurovascular e a placa desmielinizada na zona pontina afetando as vias aferentes primárias do nervo trigémio, envolvendo desmielinização inflamatória e mecânica dos mesmos nervos de primeira ordem (Truini et al., 2016).

Sabe-se também que o teste dos reflexos trigeminais é anormal em 89% dos doentes com NT secundária à EM e que só o é em 3% dos casos com NT clássica ou idiopática (Cruccu et al., 2006).

Existe um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes com NT secundária à EM e não existe consenso no tratamento. Este normalmente baseia-se em fármacos como carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, misoprostol, ou uma combinação destes. É geralmente aceite que o tratamento de primeira linha deve ser o farmacológico (em oposição ao altamente invasivo e incerto tratamento cirúrgico), e centrado na administração de bloqueadores dos canais de sódio como a carbamazepina e a oxcarbazepina. Estes fármacos ao bloquearem os canais de sódio dependentes de voltagem, reduzem a frequência dos potenciais de ação. Apesar da sua eficácia em ensaios com controlo de placebo, estes fármacos são mal tolerados pelos doentes devido aos seus efeitos adversos que incluem sonolência, tonturas e desequilíbrio postural. Estes efeitos podem até simular sintomas comuns aos que ocorrem numa exacerbação (ou surto) da EM e serem incorretamente tratados com esteroides intravenosos (Solaro & Messmer Uccelli, 2011).

Os doentes que não respondam ou sejam intolerantes ao tratamento farmacológico, devem ser informados que existe a opção de tratamento cirúrgico. No entanto esta via de tratamento tende a ter resultados a longo prazo menos eficazes que a terapia

farmacológica, efeitos adversos graves e eficácia controversa. As técnicas cirúrgicas utilizadas são variadas e nenhuma é, até agora, suportada por ensaios clínicos adequados (Di Stefano et al., 2019). É necessário realizar mais investigação não só da condição em si e das suas causas e efeitos, como da terapia a administrar que melhore a qualidade de vida dos doentes.

É importante que o Médico Dentista consiga distinguir esta dor de outros tipos de dor facial, uma vez que esta pode ser confundida com dor de origem dentária ou com processos infecciosos, o que condiciona diferentes abordagens terapêuticas (Chemaly et al., 2000; Lewis et al., 2008).

2.2.2 DISFAGIA

A disfagia é um possível sintoma da EM que pode ter grande impacto no dia-a-dia dos doentes. A capacidade de deglutição pode ser afetada quando ocorrem lesões nos tratos corticobulbares, disfunções do cerebelo e tronco cerebral, parestesia dos nervos cranianos inferiores e disfunções cognitivas. A presença de disfagia reduz não só a qualidade de vida como aumenta o risco de desidratação, desnutrição e pneumonia de aspiração (Chauvet et al., 2013).

Guan et al. (2015), concluíram na sua revisão sistemática acerca da prevalência de disfagia em doentes com EM, em que dividiram a população de acordo com o método de diagnóstico, num grupo objetivo e num grupo subjetivo, que a prevalência foi, respetivamente, 81% e 36%. O que concluíram foi que a variabilidade dos resultados se deveria aos diferentes métodos de diagnóstico. Sublinham também a necessidade de haver uma melhor compreensão da disfagia na EM e no desenvolvimento de novos métodos para a sua deteção.

2.2.3 DISFUNÇÕES TEMPOROMANDIBULARES

As disfunções temporomandibulares são um grupo de distúrbios, cada vez mais frequentes, que causam alterações funcionais na articulação temporomandibular (ATM), nos músculos mastigadores e estruturas relacionadas. A sua etiologia é multifatorial e os fatores de risco são: depressão, alterações oclusais, dor noutra região corporal, hábitos parafuncionais, trauma físico e emocional, microtrauma dentário, hiper mobilidade da

articulação temporomandibular, tratamentos dentários prolongados e alterações somáticas. Esta condição é caracterizada pela presença de dor, sons articulares e função irregular ou limitada da mandíbula. De acordo com a literatura, nos doentes com EM observa-se uma maior frequência de disfunções temporomandibulares em adultos jovens e do sexo feminino. Foi verificada também uma maior prevalência de disfunções temporomandibulares na população com EM comparativamente ao grupo controlo. Os sintomas reportados na população com EM foram: dor durante o movimento mandibular, dores na face, na zona temporal, na maxila e cefaleias. Os autores relataram ainda que a gravidade da EM não foi proporcional aos sintomas de disfunção temporomandibular encontrados. (Carvalho et al., 2014).

Kovac et al. (2005) mencionam no seu estudo que 82% dos doentes com EM tinha pelo menos um sintoma de disfunção, a dor facial foi reportada por 54% dos doentes e 22% mencionaram dor na região da articulação temporomandibular. Os sintomas mais reportados pelo grupo com EM foram: dor durante a abertura, dificuldade durante a abertura, e a presença de sons articulares. Os achados mais comuns foram: disfunção muscular e deslocamento do disco com redução. Os autores sugerem a EM como um possível fator etiológico das disfunções temporomandibulares.

As disfunções temporomandibulares são uma das causas mais comuns de dor orofacial nos doentes com EM, e têm um efeito multidimensional. A dor está habitualmente presente na região pré- e pós-auricular, ângulo mandibular, ramo mandibular e região temporal. A dor pode irradiar para a região occipital, cervical e para a região malar da face. Pode ser uni- ou bilateral e de intensidade variável, com agravamento pela abertura da boca, pelo bocejar ou pela mastigação (Costa et al., 2022).

2.2.4 BRUXISMO

Embora a etiologia do bruxismo ainda não esteja completamente compreendida, a formação e a patogénese do bruxismo são consideradas multifatoriais. Os fatores etiológicos são principalmente agrupados em morfológicos e centrais. Enquanto os fatores morfológicos incluem fatores locais/dentários, os fatores centrais são avaliados em dois subgrupos: fatores fisiopatológico-neurofisiológicos e psicológicos. Embora o mecanismo dos efeitos fisiopatológicos no bruxismo não possa ser completamente compreendido como sendo um fator central, é um fato conhecido que o bruxismo do sono

é influenciado pelo sistema nervoso central e autônomo, envolvendo funções da mandíbula e do centro relacionado ao sono. No entanto, ainda há controvérsias sobre qual desses fatores domina.

Fatores fisiopatológicos, como tabagismo, diversas doenças, trauma, genética, consumo de álcool, uso de cafeína e drogas ilegais, além de várias modalidades de tratamento, estão envolvidos na etiologia do bruxismo. É possível realizar o diagnóstico do bruxismo com métodos polissonográficos; no entanto, a condição é frequentemente diagnosticada utilizando os critérios de diagnóstico do bruxismo e exame físico na prática clínica.

No estudo de Odabas & Uca (2019) determinou-se a prevalência do bruxismo em doentes com esclerose múltipla. Enquanto a prevalência do bruxismo foi de 29.7% no grupo de doentes, a taxa foi de 12.4% entre os controles, e a diferença foi estatisticamente significativa. A existência do bruxismo era do tipo noturno em 63.3% dos doentes. Quanto à questão do início da condição, constatou-se que o bruxismo começou em 70.4% dos doentes após o diagnóstico de EM. Este achado demonstra que pode existir uma associação significativa entre a EM e o bruxismo, segundo os autores.

Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre a idade e o bruxismo. Embora não tenha sido observada uma relação significativa entre a presença de bruxismo e sexo, estado civil, nível educacional, emprego, tabagismo, tratamento médico, número total de surtos da EM e número de surtos no ano anterior, uma associação significativa foi encontrada entre o bruxismo e a pontuação na escala EDSS. Isto demonstra que, à medida que as pontuações EDSS aumentam nos doentes com EM, a prevalência do bruxismo também pode aumentar (Odabas & Uca, 2019).

Sevim et al. (2015) relataram três doentes com bruxismo moderado a grave que ocorreu nas duas semanas após um surto de EM. Estes doentes não tinham sido previamente diagnosticados com bruxismo, sugerindo que essa condição poderia ser devido às vias cortico-basais-gânglio-talamocorticais terem sido afetadas durante um surto de EM, possivelmente levando a distúrbios do movimento, como o bruxismo. Os autores sugerem também que lesões ou alterações bioquímicas ocorridas na substância branca, poderiam ter afetado as vias que conectam os córtices pré-frontal e pré-motor aos gânglios da base, desencadeando episódios de bruxismo.

2.3. BIOFILMES ORAIS E DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

As doenças neurodegenerativas podem ser amplamente definidas como qualquer doença que causa a deterioração do cérebro, levando a perda de funções no organismo como a memória ou o movimento. Estas doenças incluem a Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, Esclerose Múltipla e Doença dos Corpos de Lewy. Existe um crescente corpo de evidência científica que associa a disbiose oral, ou seja, um desequilíbrio microbiano na cavidade oral, com várias doenças neurodegenerativas. A maioria desta pesquisa está centrada na doença de Alzheimer mas estudos mais recentes também relacionam a disbiose oral com outras doenças neurológicas, como a EM ou a Doença de Corpos de Lewy (Nicholson & Landry, 2022).

O biofilme oral, as doenças orais e os seus microorganismos associados, têm demonstrado fortes associações com várias doenças sistémicas como doenças neurodegenerativas, neoplasias, diabetes, doenças cardiovasculares e efeitos adversos na gravidez (Aas et al., 2005).

As bolsas periodontais são reservatórios de bactérias patogénicas, por isso a periodontite crónica é uma potencial fonte de inflamação sistémica que pode ter um papel na patogénese de doenças neurológicas com um quadro inflamatório subjacente, como a Esclerose Múltipla (Sheu & Lin, 2013). As principais bactérias patogénicas na periodontite incluem: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia* e *Fusobacterium nucleatum*, que estimulam a resposta pro-inflamatória não só na cavidade oral (Li et al., 2022).

É amplamente aceite que a neuroinflamação crónica pode ser a patologia molecular inicial que leva à degradação neurológica nas doenças neurodegenerativas. Nos últimos anos, a periodontite tem estado no foco da investigação centrada na compreensão da causa inicial da neuroinflamação crónica devido ao seu papel conhecido no desenvolvimento da inflamação sistémica e à sua proximidade ao sistema nervoso central (Li et al., 2022).

Apesar da etiologia e patogénese das doenças neurodegenerativas não ser ainda totalmente compreendida, sabe-se que a inflamação tem um papel importante na manifestação destas doenças. Infecções regionais, como no caso da periodontite, podem acelerar o progresso das doenças neurodegenerativas (Ranjan et al., 2018).

Na revisão sistemática realizada por Tsimpiris et al. (2023), em que se procurou determinar a prevalência de periodontite crônica em doentes com EM, concluiu-se que estes doentes são quase duas vezes mais prováveis de manifestar EM, quando comparados com a população saudável. Concluíram também que os prestadores de cuidados de saúde devem ter conhecimento desta associação entre entidades patológicas de modo a providenciarem o melhor tratamento possível. No entanto, é referida a necessidade de mais investigação de alta qualidade científica neste tema.

2.4. EFEITOS DA MEDICAÇÃO DA EM NA CAVIDADE ORAL

A terapia tanto farmacológica como não-farmacológica utilizada na EM tem o objetivo de prevenir a recorrência de sintomas e a progressão da doença. Devido à complexidade desta patologia e à grande variabilidade sintomatológica, é necessária uma intervenção multidisciplinar envolvendo prestadores de cuidados primários de saúde, neurologistas, fisioterapeutas e psicólogos. A terapia não farmacológica está centrada na manutenção dos sintomas físicos.

A terapia farmacológica administrada tem por um lado o objetivo de atrasar a progressão da doença, e para isso são utilizados imunossuppressores de largo-espectro e imunomoduladores; e, por outro lado, para diminuir a ocorrência de queixas, com uma variedade de fármacos, incluindo anticolinérgicos. Os fármacos prescritos podem ter efeitos na cavidade oral. Os imunossuppressores e imunomoduladores aumentam a suscetibilidade para inflamação gengival e gengivoplasia, infeções oportunistas por *Candidas*, Vírus do Papiloma Humano e leucoplasia.

Num estudo realizado por Cockburn et al. (2017), sobre os efeitos secundários provocados pelos fármacos utilizados na terapia da EM, foram identificados 18 efeitos orais: sensação de queimadura na língua, cáries, descoloração da língua, xerostomia, disgeusia, disfagia, eritema multiforme, gengivite, hemorragia gengival, glossite, hipersalivação, ulceração da língua e da boca, mucosite, herpes oral, dor orofaríngea, sinusite e dor odontogénica.

Os fármacos utilizados no tratamento da EM podem levar a uma variedade de efeitos colaterais nos tecidos orofaciais (Zhang & Meng, 2015). Na tabela 3, estão listados os

possíveis efeitos colaterais orais das medicações utilizadas na EM, de acordo com Zhang & Meng (2015).

Classe de Fármaco	Possíveis efeitos colaterais
Tratamento de Surtos	
Corticosteróides Prednisolona, metilprednisolona	Aumento do risco de infecção devido à imunossupressão, Atraso na cicatrização
Imunossupressores Metotrexato, Azatioprina, Micofenolato, Ciclofosfamida	Mucosite, estomatite ulcerativa, infecção oral oportunista
Terapias Modificadoras da Doença Interferão-Beta: IFN-1 alfa (Avonex) IFN-1 alfa (Rebif) IFN-1 beta (Betaseron)	Glossite, disgeusia, xerostomia, cefaleia, aumento do risco de infecções orais oportunistas (Candidíase), mucosite, estomatite ulcerativa
Acetato-glatirâmero (Copaxone)	Mucosite, estomatite ulcerativa, aumento das glândulas salivares, aumento do risco de infecções orais oportunistas
Anticorpos monoclonais Natalizumab (Tysabri)	Mucosite, estomatite ulcerativa, cefaleia, aumento do risco de infecções orais oportunistas por fungos/vírus/bactérias
Fingolimod (Gilenya)	Cefaleia
Imunossupressor Mitoxantrona	Mucosite, estomatite ulcerativa, aumento do risco de infecções orais
Terapia Sintomática Antidepressivos tricíclicos Amitriptalina	Visão desfocada, xerostomia
Relaxantes Musculares Baclofen, Tizandina	Alucinações visuais, xerostomia
Antiepiléticos Gabapentina, carbamazepina	Hiperplasia gengival, xerostomia, perda de osso alveolar (nível de evidência 1a)
Anticolinérgicos Oxibutinina, tolterodina	Xerostomia

Tabela 3 – Fármacos utilizados no tratamento da EM e os seus possíveis efeitos colaterais orais. Adaptado de Zhang & Meng (2015).

2.4.1 XEROSTOMIA

A xerostomia é definida como a sensação crónica de boca seca, e está associada com a diminuição da secreção salivar (hipossalialia) ou, mais frequentemente, com alterações qualitativas nas proteínas salivares e concentrações de imunoglobulinas que resultam da disfunção das glândulas salivares, sem diminuição do fluxo salivar. As causas mais

comuns para esta sensação são: medicação, doenças ou radioterapia (Łysik et al., 2019).

A xerostomia foi reportada como um efeito comum dos fármacos utilizados para a sintomatologia da EM. Estes, ao causarem redução salivar, aumentam o risco para doenças orais como cáries, doença periodontal e infecções fúngicas (Fiske et al., 2002).

Doentes com hipossalialia têm queixas de dificuldade na mastigação, deglutição e fala, halitose, sensação de queimadura crônica, e disgeusia (alteração do paladar). A diminuição da secreção salivar pode levar à infecção por *Candida* e aumentar o risco de cárie e acelerar a perda dentária. Nos doentes que utilizam próteses dentárias, a xerostomia pode criar problemas de retenção, dor e úlceras (Cho et al., 2010).

Łabuz-Roszak et al. (2019), observaram que a xerostomia (43.2%) e a hemorragia gengival (28.1%) foram os sintomas mais comuns em doentes com EM. Referiram também que doentes com EMSP tinham uma incidência de xerostomia mais elevada que doentes com EMRR, 64.4% e 41.3%, respectivamente.

2.4.2 CANDIDÍASE ORAL

A candidíase oral é uma infecção fúngica causada por espécies *Candida* spp., normalmente presente na flora oral de indivíduos saudáveis. Uma variedade de fatores sistêmicos e locais pode causar crescimento excessivo de espécies *Candida* spp. na mucosa oral, originando a candidíase oral. A espécie mais comum encontrada na mucosa oral saudável e na candidíase oral é a *C. albicans*, devido às suas propriedades de aderência e maior nível de virulência. Outras espécies orais que têm sido implicadas na candidíase oral são a *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea* e *C. tropicalis* (Dabas, 2013). A tabela 4, contém a classificação das diferentes formas de Candidíase Oral.

Candidíase Oral Primária	Candidíase Oral Secundária
Forma Aguda: - Pseudomembranosa - Eritematosa	Manifestações orais de Candidíase mucocutânea sistêmica
Forma Crónica: - Pseudomembranosa - Eritematosa - Em placa - Nodular	
Lesões associadas à <i>Candida</i> : - Estomatite protética - Queilite angular - Glossite rombóide mediana	
Lesões queratinizadas com superinfecção por <i>Candida</i> : - Líquen Plano - Lúpus eritematoso - Leucoplasia	

Tabela 4 – Classificação da Candidíase oral. Adaptado de Simões et al. (2013).

Vários estudos reportam a associação entre a xerostomia e uma maior prevalência de colonização oral por *Candida spp.* e candidíase oral. Doentes com xerostomia e hipossalivação têm risco aumentado para o desenvolvimento de candidíase oral quando comparados com grupos controlo (Molek et al., 2022).

O papel da saliva na colonização oral de *Candida spp.* não é claro. Um fluxo salivar contínuo remove *Candidas spp.* fracamente aderidas, prevenindo assim a sua colonização na cavidade oral. Algumas proteínas salivares como a lactoferrina, lisozima, defensinas, histatinas, calprotectinas e anticorpos IgA ajudam a restringir o crescimento de *Candidas spp.*, enquanto outras como estaterinas e mucinas parecem aumentar a aderência de *Candidas spp.* ao agirem como receptores de manoproteínas nas várias espécies de *Candidas spp.* (Fábián et al., 2012).

A xerostomia cria um desequilíbrio na microflora oral, levando ao crescimento de bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Lactobacillus* e fungos como *Candida* (Salerno et al., 2011).

A toma de antibióticos de largo-espectro alteram a flora oral criando um ambiente favorável à proliferação de *Candidas spp.* outros fármacos como imunossuppressores, têm demonstrado em vários estudos, predispor à candidíase oral pela alteração da flora oral, pela disrupção da mucosa e pela alteração do carácter da saliva (Singh et al., 2014).

O risco de infecção está aumentado nos doentes imunocomprometidos ou sujeitos a imunossupressão adquirida ou terapêutica (infecção por HIV, fármacos citotóxicos, corticosteróides), endocrinopatias (diabetes mellitus, timoma, síndrome poliglandular autoimune tipo 1, hipoparatiroidismo, insuficiência adrenal), deficiências nutricionais, dieta com alto consumo de hidratos de carbono, uso prolongado de agentes antibacterianos de amplo espectro, alterações quantitativas e qualitativas do fluxo salivar (induzido por fármacos, radioterapia, síndrome de Sjögren), higiene oral deficiente, uso de prótese dentárias, idade avançada e fumadores (Singh et al., 2014).

2.5. PREVALÊNCIA DE CÁRIE

Na revisão sistemática publicada por (Manchery et al., 2020), dos seis estudos que incluíam informação sobre a prevalência de cáries, utilizando o índice CPOD (Dentes, Cariados, Perdidos, Obturados), reportaram valores de 12.5-23.5% para pessoas com EM e 11.7-24.3% para o grupo controlo. Em apenas um dos estudos foi reportado uma diferença de percentagem do índice CPOD significativa entre os grupos, com maior percentagem no grupo da EM. Em relação aos restantes parâmetros avaliados (cariados, perdidos, obturados), as únicas outras diferenças encontradas foi um maior número de dentes perdidos no grupo da EM, em relação ao controlo, que por sua vez, tinha maior número de dentes obturados. No entanto, outro estudo reportou maior número de dentes obturados na população com EM do que no grupo controlo. Não foi encontrada mais nenhuma diferença entre os grupos, nos outros quatro estudos.

Os autores concluíram assim que, analisando a evidência atualmente disponível, existe apenas evidência limitada que a população com EM tenha risco aumentado de cáries em comparação com a população saudável.

2.6. HIGIENE ORAL

Vários sintomas da EM podem interferir com os cuidados de higiene oral adequados. A fadiga, espasticidade, fraqueza, tremor, dor facial e alterações sensitivas (dormência, formigamento e/ou dor) nas mãos, podem complicar a escovagem dos dentes e a utilização adequada de fio dentário. Estes pacientes podem beneficiar de métodos e técnicas que

auxiliem na sua higiene oral. Cabe ao Médico Dentista o papel de implementar estes métodos no consultório e no ambiente familiar do paciente (NMSS, 2014).

A incapacidade física de um indivíduo com EM pode condicionar a realização da sua higiene oral sem assistência, também os efeitos nefastos dos fármacos no ambiente oral podem criar problemas de saúde oral, cujo impacto pode ser significativamente prejudicial para a qualidade de vida (Baird et al., 2007).

Num estudo realizado por Salgado et al. (2014), em que foi avaliada a saúde oral, os hábitos de higiene e principais problemas orais em doentes com EM, as autoras concluíram que, apesar da frequência de escovagem da maioria dos doentes ser boa (duas escovagens diárias), metade dos doentes possuíam o índice de placa acima do desejado. Isto pode-se dever à perda da capacidade de higienização e debilidade do doente, de acordo com as autoras.

Assim, são recomendadas medidas preventivas como visitas regulares ao médico dentista, uso de flúor, colutórios com clorhexidina e uso de equipamentos de higiene adequados. Também referem a importância de controlar os efeitos secundários da terapêutica, em especial a xerostomia e a candidíase oral. O médico dentista também deverá ter em conta as capacidades e dificuldades de cada doente e instruir sobre a sua higiene oral de acordo com as mesmas (Salgado et al., 2014).

2.7. NECESSIDADES DE TRATAMENTO

As pessoas com doenças crónicas podem negligenciar a sua saúde e bem-estar gerais, e a saúde oral não é exceção. A tendência para se concentrarem nas necessidades relacionadas com a EM pode desviar a atenção das pessoas dos cuidados dentários apropriados. As pessoas que sofrem com fadiga incapacitante ou significativa, podem achar particularmente difíceis de gerir outras consultas para além das necessárias para o tratamento da EM (NMSS, 2014).

A Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) descrita por Kurtzke (1983), é amplamente utilizada para quantificar o grau de incapacidade de doentes com EM e monitorizar o nível de incapacidade ao longo do tempo.

A EDSS varia de 0 (normal) a 10 (morte devido à EM), em incrementos de 0.5, que representam maiores níveis de incapacidade, em 8 sistemas funcionais, de acordo com a avaliação por um neurologista.

Os sistemas funcionais (SF) são classificados em: piramidal, cerebelo, tronco cerebral, sistema sensorial, intestino e bexiga, visão, cérebro e outros. Cada sistema é avaliado e pontuado individualmente e os resultados não são somáveis entre si. Cada SF é apenas comparável consigo mesmo, ao longo do tempo. A pontuação para os SF vai de 0 (normal) a 6 (incapacidade máxima, perda de função) (Kurtzke, 1983).

Os resultados e o seu significado, de acordo com a pontuação obtida, são:

- 0.0: Exame neurológico normal
- 1.0: Sem incapacidade, um SF de grau 1
- 1.5: Sem incapacidade, dois SF de grau 1
- 2.0: Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)
- 2.5: Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)
- 3.0: Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.
- 3.5: Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)
- 4.0: Deambulação plena, até 500 metros sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)
- 4.5: Deambulação plena, até 300 metros sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)
- 5.0: Deambulação até 200 metros sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo a pontuação de 4.0)
- 5.5: Deambulação até 100 metros sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1); ou combinações de graus menores excedendo a pontuação 4,0)
- 6.0: Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)
- 6.5: Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)
- 7.0: Não anda 5 metros mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que 1 SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente)
- 7.5: Conseguir apenas dar poucos passos. Restrito à cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+)
- 8.0: Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)
- 8.5: Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidado e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)
- 9.0: Doente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes é a maioria de SF grau 4+)
- 9.5: Doente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)
- 10: Morte por esclerose múltipla

Em geral, pessoas com pontuações mais elevadas, apresentam mais problemas na cavidade oral. Têm dificuldade na realização dos cuidados de higiene orais diários, que podem levar ao aumento do risco de cáries e doenças periodontais. Atualmente, a informação disponível acerca da saúde oral em indivíduos com EM com diferentes graus de incapacidade é limitada (Hatipoglu et al., 2016).

O estudo realizado por (Hatipoglu et al., 2016), foi único na sua metodologia ao dividir os doentes com EM em 2 subgrupos de acordo com a pontuação da EDSS, em baixo nível de incapacidade (pontuação EDSS \leq 3.5) e alto nível de incapacidade (pontuação EDSS $>$ 3.5). Foi encontrada uma correlação entre o alto nível de incapacidade e maior número de dentes cariados. Também é reportado que o índice de placa (IP), a profundidade de sondagem (PS) e o índice de hemorragia gengival (IG), são mais elevados no grupo de alta incapacidade. Outros sintomas orais encontrados foram: alteração do paladar, sensação de queimadura e xerostomia mais proeminente antes de um surto de EM. Estes sintomas foram comuns entre doentes com EMSR com baixo nível de incapacidade. Assim, é possível que os sintomas ou queixas orofaciais possam ser considerados como sinais de uma possível recidiva de EM, especialmente nos doentes com EMSR com baixo nível de incapacidade (Hatipoglu et al., 2016).

Em Baird et al. (2007), a capacidade de andar mostrou ter uma associação significativa com a regularidade de ida ao dentista e a manutenção da higiene oral. À medida que a capacidade de andar diminuía, tornava-se menor a probabilidade de ir ao dentista, assim como a frequência com que escovavam os dentes ou interesse em receber informação acerca de cuidados de saúde oral. Uma grande percentagem dos doentes reportaram também a dificuldade que sentiam em aceder aos serviços médico-dentários pela falta de estacionamento, acessos e casas-de-banho especializadas para pessoas com deficiência (Baird et al., 2007).

Sexton et al. (2019), referem que os sintomas de EM manifestados na região orofacial (incluindo dificuldade na mastigação, deglutição e dor orofacial) e a diminuída destreza manual afetavam diretamente a saúde oral; enquanto que os sintomas gerais como fadiga e os efeitos colaterais da medicação da EM afetavam indiretamente a saúde oral.

O estudo de Dulamea et al. (2015) abordou a patologia dental e a evolução clínica da doença em doentes com esclerose múltipla. A idade e o grau de deficiência, medido pela escala EDSS, não tiveram um impacto significativo na saúde dental, de acordo com a autoavaliação dos doentes. Apenas 3 (9%) dos doentes relataram dificuldades na escovagem diária. Não foram encontradas associações entre periodontite, dor dental e a pontuação da EDSS. Não houve diferenças significativas na pontuação da EDSS em relação à frequência diária de escovagem dos dentes.

2.8. O PAPEL DO MÉDICO-DENTISTA

Na Esclerose Múltipla ocorrem numerosos distúrbios motores e sensitivos que podem afetar de forma dolorosa a região orofacial. O profissional de saúde oral deve ser capaz de reconhecer e distinguir estas condições, de sinais e sintomas de origem dentária. Pode também estar envolvido na gestão das manifestações orofaciais. Deve assegurar um tratamento dentário adequado ao doente com EM e, caso seja necessário, referenciar a um médico especialista (Fischer et al., 2009).

De acordo com Danesh-Sani et al. (2013), os médicos dentistas podem desempenhar um papel importante na prevenção de tratamentos desnecessários e no diagnóstico precoce de doenças, ao conhecer as características da dor causada pela neuralgia trigeminal em doentes com EM. Devem estar cientes dos diferentes medicamentos utilizados por doentes com EM para oferecer tratamentos conservadores e evitar interações medicamentosas.

Doentes com esclerose múltipla podem apresentar queixas semelhantes às que causam desconforto oral em indivíduos saudáveis, como xerostomia e hemorragia gengival. No entanto, esses sintomas são mais frequentes e mais acentuados em doentes com formas mais longas e avançadas da doença. A higiene oral diária, bem como o controle regular da saúde bucal, pode estar substancialmente limitada em doentes com EM, principalmente devido a déficits motores, problemas de equilíbrio, fadiga e dor, e isto pode piorar com a maior duração da doença. Para minimizar o impacto da doença, os doentes com EM precisam de ser informados sobre a manutenção adequada da saúde oral e aconselhados a utilizar instrumentos que facilitem a sua execução no caso de pouca destreza manual como, a utilização de uma escova elétrica ou escovas com pegadas aumentadas. Além disso, os doentes com deficiência crónica e progressiva devido à

esclerose múltipla podem beneficiar de um acesso adaptado aos consultórios dentários, como ter espaços adequados para a utilização de cadeiras-de-rodas. (Łabuz-Roszak et al., 2019).

Alguns estudos têm indicado uma ocorrência significativamente maior de doença periodontal e cáries dentárias entre os doentes com EM em comparação com a população em geral. Esta associação pode ser indicativa da dificuldade aumentada que os doentes com EM enfrentam na limpeza dos dentes e/ou na realização de outros procedimentos de higiene oral (Kovac et al., 2005; Sheu & Lin, 2013).

O foco dos cuidados de saúde oral na EM deve estar na prevenção e/ou redução de doenças dentárias ou periodontais, manutenção da higiene oral e redução da ansiedade face aos tratamentos dentários. Deve-se ter cuidado ao prescrever medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, opióides e acetaminofeno, pois as interações entre esses medicamentos podem resultar em hepatotoxicidade, citotoxicidade, alterar o metabolismo de certos medicamentos e/ou amplificar a fadiga, a mialgia e a depressão (Zhang & Meng, 2015).

O tratamento médico-dentário no indivíduo com EM deve ser adaptado às suas necessidades especiais. O período ideal para tratar os doentes com EM é durante os períodos de remissão, quando os sintomas neurológicos são mínimos e os doentes podem estar em melhor saúde física e psicológica. No caso de a doença ser do tipo progressiva, não existem contraindicações ao tratamento dentário, sem ser aquelas que estão relacionadas com o tratamento médico da EM (Fischer et al., 2009).

Os doentes com EM e disfagia não devem ser colocados em posição supina, pois há risco de aspiração pulmonar de materiais/instrumentos/coroas dentárias. O hábito de usar o fio dentário à noite deve ser reforçado, pois auxilia na manutenção de baixos níveis de multiplicação bacteriana enquanto os doentes dormem (Kovac et al., 2005).

Dado o aumento da prevalência do número de doentes diagnosticados com EM, os prestadores de cuidados médico-dentários devem possuir conhecimento acerca desta patologia e, dependendo das manifestações da EM e dos medicamentos relacionados, criar um plano de tratamento, educar e fazer recomendações de cuidados de higiene oral adequados. A mobilidade, destreza e espasticidade do doente precisam de ser consideradas ao agendar consultas e decidir sobre rotinas de cuidados orais com o doente.

Uma abordagem multidisciplinar para o tratamento envolve o neurologista, neurocirurgião e fisioterapeuta (Zhang & Meng, 2015).

O tratamento preventivo e o aconselhamento acerca de cuidados de higiene oral, assim como o acesso aos serviços médico-dentários, são centrais na manutenção da saúde oral nas pessoas com EM, melhorando assim a sua qualidade de vida (Fischer et al., 2009).

Doentes com EM reportam dificuldades em ir ao dentista e na manutenção da higiene oral, que eram exacerbadas pela deterioração da sua saúde geral. Os problemas relacionados com mobilidade pessoal reduzida foram os que tiveram maior efeito nas visitas ao consultório dentário. Assim, a presença de doenças dentárias nesta população pode estar relacionada com as complicações da EM em vez de mudanças específicas à biologia oral (Fischer et al., 2009).

Em caso de tratamentos mais invasivos, não há restrição relativamente ao tipo de anestésico utilizado (NMSS, 2014).

De acordo com a Multiple Sclerosis Society, alguns sintomas da EM podem afetar a rotina diária de higiene oral; escovar o dentes duas vezes por dia pode ser percecionado como um gasto demasiado grande de energia, devido à sensação de fadiga; a falta de força na mão pode dificultar o ato de segurar e manter a escova de dentes na posição certa; os problemas com a coordenação, sensação e tremores dificultam uma escovagem eficaz; alterações de humor, incluindo a depressão, podem levar à perda de motivação para manter uma higiene oral adequada; a escovagem pode despoletar a dor proveniente da nevralgia do trigémio.

Zhang & Meng (2015), sugerem no seu artigo várias considerações a ter antes, durante e após o tratamento dentário, assim como na manutenção da higiene oral em casa pelo doente. Estas considerações são apresentadas na tabela 5.

Momento	Considerações de cuidados de saúde oral
Antes do tratamento	As clínicas dentárias devem ter acessos e espaços adequados a cadeiras de rodas Consulta do médico especialista acerca do diagnóstico de EM e de considerações no tratamento Fazer a pesquisa de DTM, cáries, doença periodontal, bruxismo e maloclusão Ponderar a utilização de sedação ou anestesia geral em doentes com sintomas neurológicos significantes ou ansiedade
Durante o tratamento	Marcar as consultas e intervenções, assim como a sua duração, de modo a acomodar as necessidades individuais do doente Minimizar o esforço dos músculos masticatórios pela utilização de auxiliares de abertura da boca Evitar a posição supina Manter uma temperatura confortável no consultório de modo a minimizar a intolerância ao calor Fazer o despiste de causas dentárias para a dor orofacial antes de referenciar o doente a um especialista
Após o tratamento	Dar instruções orais e escritas ao doente e ao seu acompanhante Evitar a prescrição de anti-inflamatórios não-esteroides a doentes com úlceras gástricas Diminuir a dose do analgésico nos doentes com insuficiência hepática/renal Fazer a profilaxia antibiótica em doentes a tomar imunossuppressores, em aplasia medular e em risco de infeções orais oportunistas
Em casa	Utilizar escovas de dentes com a pega aumentada; utilizar instrumentos de limpeza interproximal; considerar a utilização de escovas elétricas. Escovar duas vezes por dia Sentar para realizar a escovagem se estar de pé é muito cansativo Fazer a limpeza interproximal à noite, antes de dormir, sem falta Permitir que um membro da família ou assistente ajuda na escovagem/utilização da fita dentária Utilizar uma luva pesada para ajudar na escovagem, se tem tremores Os efeitos da xerostomia podem ser atenuados por beber poucas quantidades de água ou bebidas sem açúcar, frequentemente Evitar caféina, tabaco e álcool; pode-se utilizar um pouco de sumo de limão para estimular a secreção salivar da parótida; utilizar substitutos salivares para evitar a sensação de boca seca Usar pasta de dentes com flúor Limpar a língua com a escova ou com um raspador, diariamente Fazer uma dieta equilibrada sem açúcares excessivos Mudar a escova de dentes a cada 3 ou 4 meses Informar prontamente a ocorrência de hemorragia gengival, odontalgia, dor na mandíbula ou sensibilidade dentária

Tabela 5 - Considerações de cuidados de saúde oral em doentes com EM. Adaptado de Zhang & Meng (2015).

3. CONCLUSÃO

A Esclerose Múltipla (EM) permanece ainda, como outras patologias neurodegenerativas, uma condição não totalmente compreendida pela comunidade médica e científica. Pensa-se que esta condição resulta da interação complexa entre fatores genéticos e ambientais, e que a auto-imunidade parece estar na base da sua patogênese, mas a determinação dos mecanismos e fatores responsáveis, assim como um tratamento que impeça a sua progressão, continuam em investigação. No entanto, com o sucesso que a aplicação das Terapias Modificadoras da Doença, que atrasam e impedem a ocorrência de surtos, tem-se vindo a observar um aumento do número de doentes com formas mais precoces de EM, nomeadamente do subtipo EMSR, no qual estas terapias são principalmente eficazes.

Assim, atualmente, o perfil do doente com EM tem menos lesões e consequências incapacitantes desta doença do que no passado, tendo melhorado significativamente em qualidade de vida. É, ainda assim, de notar, que formas mais agressivas de EM, como a EMPP, continuam sem resposta terapêutica eficaz, o que leva a perdas significativamente incapacitantes, tanto ao nível motor como, mais raramente, ao nível cognitivo, que levam, em casos extremos, à perda total da autonomia do doente.

De acordo com a evidência científica atualmente disponível, não parece existir um efeito direto da Esclerose Múltipla sobre a Saúde Oral. No entanto, a evidência parece apontar para a existência de efeitos indiretos que esta patologia pode ter na Saúde Oral, como a dificuldade de manter a higiene oral por incapacidade física, sensação de fadiga e depressão associadas à EM.

É necessária mais investigação em relação à prevalência de cáries, doenças periodontais ou disfunções temporo-mandibulares nesta população, assim como os possíveis efeitos colaterais da terapia sobre a saúde oral, dado os poucos estudos disponíveis e os resultados controversos.

O efeito colateral da medicação da EM na cavidade oral mais frequente parece ser a xerostomia. Para esta condição, pode-se aconselhar o doente a aumentar o seu consumo de água por dia ou, caso seja necessário, utilizar sialógogos, pastilhas com xilitol ou substitutos salivares. Como a redução do fluxo salivar pode levar ao aumento do risco de

cáries, doenças periodontais e infecções oportunistas (Candidíase), o médico-dentista deverá estar atento ao possível desenvolvimento desta condição e intervir quando necessário.

Quando ocorrem manifestações orofaciais da EM, o médico-dentista deve ser capaz de as identificar e distinguir de outras condições de origem odontogénica, podendo participar no seu tratamento e referenciando o doente ao seu médico neurologista, visto que estas podem ser indicativas de uma agravação da doença.

A evidência científica atual, parece apoiar a existência de uma prevalência aumentada de bruxismo na população com EM, mas não é consensual quanto às suas possíveis causas. Estudos apontam também para uma maior ocorrência de disfunções temporomandibulares na população com EM, em particular nas mulheres jovens.

Caso o médico-dentista identifique sinais e sintomas desta condição no seu paciente, poderá proceder ao seu tratamento ou, caso necessário, referenciar o doente a um médico especialista nesta área.

A fadiga, o sintoma mais comum reportada pelos doentes com EM, pode afetar as rotinas diárias, incluindo as de higiene oral. A exaustão que estes doentes sentem, juntamente com a depressão possivelmente associada, pode levar à desmotivação para a manutenção de cuidados de higiene pessoais, inclusive de higiene oral. A frequência regular de ida ao dentista para cuidados de rotina, aconselhada à população em geral que seja realizada de 6 em 6 meses, pode ser descurada pelas necessidades de tratamento da EM e considerada um esforço desnecessário.

Assim, o papel do médico-dentista deve ser o de informar e aconselhar os doentes com EM da importância da manutenção da saúde oral, que investigações recentes sugerem ter impacto na saúde em geral, e também como via de melhorar a sua qualidade de vida.

Não parecem existir impedimentos diretos ou restrições ao tratamento dentário nestes doentes, desde que o mesmo não possua alto grau de incapacidade física. Ainda assim, o médico-dentista deve optar por programar a sua intervenção para períodos de remissão da doença, e evitar sessões prolongadas devido à fadiga sentida por estes doentes.

A adoção de estratégias que facilitem a realização da higiene oral como a adaptação dos instrumentos de escovagem de modo a possuírem uma pega mais fácil de agarrar para

as pessoas com debilidade ou destreza manual reduzida; a adaptação do consultório médico-dentário de modo a acolher e providenciar acessos a utilizadores de cadeiras de rodas; o conhecimento e planeamento das consultas tendo as necessidades especiais do indivíduo em consideração, são exemplos de medidas que podem motivar o doente com EM a procurar e manter o tratamento médico-dentário, apesar das complicações provenientes da sua condição.

4. BIBLIOGRAFIA

- Aas, J. A., Paster, B. J., Stokes, L. N., Olsen, I., & Dewhirst, F. E. (2005). Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(11), 5721–5732. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005>
- Aharoni, R. (2013). The mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and beyond. *Autoimmunity Reviews*, 12(5), 543–553. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.09.005>
- Al-Khamis, F. A. (2016). The use of immune modulating drugs for the treatment of multiple sclerosis. *Neurosciences*, 21(1), 4–9. <https://doi.org/10.17712/nsj.2016.1.20150252>
- Baird, W. O., McGrother, C., Abrams, K. R., Dugmore, C., & Jackson, R. J. (2007). Factors that influence the dental attendance pattern and maintenance of oral health for people with multiple sclerosis. *British Dental Journal*, 202(1), E4–E4. <https://doi.org/10.1038/bdj.2006.125>
- Beckmann, Y., Özakbaş, S., Bülbül, N. G., Kösehasanoğulları, G., Seçil, Y., Bulut, O., İncesu, T. K., Tokuçoğlu, F., & Ertekin, C. (2015). Reassessment of Lhermitte’s sign in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Belgica*, 115(4), 605–608. <https://doi.org/10.1007/s13760-015-0466-4>
- Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C., Tremlett, H., Baker, C., Taylor, B. V., & Thompson, A. J. (2014). Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 83(11), 1022–1024. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000768>
- Carvalho, L. S. C., Matta, A. P. C., Nascimento, O. J. M., Guimarães, A. S., & Rodrigues, L. R. (2014). Prevalence of temporomandibular disorders symptoms in patients with multiple sclerosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72(6), 422–425. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20140059>
- Chan, A., De Seze, J., & Comabella, M. (2016). Teriflunomide in Patients with Relapsing–Remitting Forms of Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 30(1), 41–51. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0299-y>
- Chauvet, G., Fernandez, B., Camdessanche, J. P., & Giroux, P. (2013). Screening and typology of dysphagia in multiple sclerosis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 56, e354. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2013.07.909>
- Chemaly, D., Lefrançois, A., & Pérusse, R. (2000). Oral and maxillofacial manifestations of multiple sclerosis. *Journal (Canadian Dental Association)*, 66(11), 600–605.
- Cho, M.-A., Ko, J.-Y., Kim, Y.-K., & Kho, H.-S. (2010). Salivary flow rate and clinical characteristics of patients with xerostomia according to its aetiology. *Journal of Oral Rehabilitation*, 37(3), 185–193. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2009.02037.x>
- Cockburn, N., Pateman, K., Taing, M., Pradhan, A., & Ford, P. (2017). Managing the oral side-effects of medications used to treat multiple sclerosis. *Australian Dental Journal*, 62(3), 331–336. <https://doi.org/10.1111/adj.12510>
- Costa, C., Santiago, H., Pereira, S., Castro, A. R., & Soares, S. C. (2022). Oral Health Status and Multiple Sclerosis: Classic and Non-Classic Manifestations—Case Report. *Diseases*, 10(3), 62. <https://doi.org/10.3390/diseases10030062>

Covello, F., Ruoppolo, G., Carissimo, C., Zumbo, G., Ferrara, C., Polimeni, A., & Voza, I. (2020). Multiple Sclerosis: Impact on Oral Hygiene, Dysphagia, and Quality of Life. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(11), 3979. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113979>

Crucchi, G., Biasiotta, A., Galeotti, F., Iannetti, G. D., Truini, A., & Gronseth, G. (2006). Diagnostic accuracy of trigeminal reflex testing in trigeminal neuralgia. *Neurology*, *66*(1), 139–141. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000191388.64530.8f>

Cunniffe, N., & Coles, A. (2021). Promoting remyelination in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, *268*(1), 30–44. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09421-x>

Dabas, P. S. (2013). An approach to etiology, diagnosis and management of different types of candidiasis. *Journal of Yeast and Fungal Research*, *4*(6), 63–74. <https://doi.org/10.5897/JYFR2013.0113>

Danesh-Sani, S. A., Rahimdoost, A., Soltani, M., Ghiyasi, M., Haghdoost, N., & Sabzali-Zanjankhah, S. (2013). Clinical Assessment of Orofacial Manifestations in 500 Patients With Multiple Sclerosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *71*(2), 290–294. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2012.05.008>

DasGupta, R., & Fowler, C. J. (2003). Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction in Multiple Sclerosis: Management Strategies. *Drugs*, *63*(2), 153–166. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363020-00003>

Deisenhammer, F., Zetterberg, H., Fitzner, B., & Zettl, U. K. (2019). The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*, *10*, 726. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00726>

Di Stefano, G., Maarbjerg, S., Nurmikko, T., Truini, A., & Crucchi, G. (2018). Triggering trigeminal neuralgia. *Cephalalgia*, *38*(6), 1049–1056. <https://doi.org/10.1177/0333102417721677>

Di Stefano, G., Maarbjerg, S., & Truini, A. (2019). Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: From the clinical picture to the treatment options. *The Journal of Headache and Pain*, *20*(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0969-0>

Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology*, *26*(1), 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>

Dörr, J., & Paul, F. (2015). The Transition From First-Line to Second-Line Therapy in Multiple Sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology*, *17*(6), 25. <https://doi.org/10.1007/s11940-015-0354-5>

Drulovic, J., Basic-Kes, V., Grgic, S., Vojinovic, S., Dincic, E., Toncev, G., Kezic, M. G., Kistic-Tepavcevic, D., Dujmovic, I., Mesaros, S., Miletic-Drakulic, S., & Pekmezovic, T. (2015). The Prevalence of Pain in Adults with Multiple Sclerosis: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, *16*(8), 1597–1602. <https://doi.org/10.1111/pme.12731>

Dulamea, A. O., Boscaiu, V., & Sava, M. M. (2015). Disability status and dental pathology in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *4*(6), 567–571. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.09.001>

- EMSP. (2021). *EMSP 2021 Annual Report* (p. 52) [Annual report]. European Multiple Sclerosis Platform.
- English, C., & Aloï, J. J. (2015). New FDA-Approved Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *Clinical Therapeutics*, 37(4), 691–715. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.03.001>
- Fábián, T. K., Hermann, P., Beck, A., Fejérdy, P., & Fábián, G. (2012). Salivary Defense Proteins: Their Network and Role in Innate and Acquired Oral Immunity. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(4), 4295–4320. <https://doi.org/10.3390/ijms13044295>
- Feather, A., Randall, D., & Waterhouse, M. (Eds.). (2021). *Kumar & Clark's clinical medicine* (Tenth edition.). Elsevier.
- Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl, F., Preziosa, P., Solari, A., Vukusic, S., & Rocca, M. A. (2018). Multiple sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 43. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>
- Fischer, D. J., Epstein, J. B., & Klasser, G. (2009). Multiple sclerosis: An update for oral health care providers. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 108(3), 318–327. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.05.047>
- Fiske, J., Griffiths, J., & Thompson, S. (2002). Multiple Sclerosis and Oral Care. *Dental Update*, 29(6), 273–283. <https://doi.org/10.12968/denu.2002.29.6.273>
- Frohman, E. M., Frohman, T. C., Zee, D. S., McColl, R., & Galetta, S. (2005). The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 4(2), 111–121. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)00992-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)00992-0)
- Frohman, T. C., Davis, S. L., Beh, S., Greenberg, B. M., Remington, G., & Frohman, E. M. (2013). Uhthoff's phenomena in MS--clinical features and pathophysiology. *Nature Reviews. Neurology*, 9(9), 535–540. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.98>
- Guan, X.-L., Wang, H., Huang, H.-S., & Meng, L. (2015). Prevalence of dysphagia in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*, 36(5), 671–681. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2067-7>
- Hatipoglu, H., Canbaz Kabay, S., Gungor Hatipoglu, M., & Ozden, H. (2016). Expanded Disability Status Scale-Based Disability and Dental-Periodontal Conditions in Patients with Multiple Sclerosis. *Medical Principles and Practice*, 25(1), 49–55. <https://doi.org/10.1159/000440980>
- Hauser, S. L., & Cree, B. A. C. (2020). Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American Journal of Medicine*, 133(12), 1380-1390.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>
- Jones, J. L., & Coles, A. J. (2014). Mode of action and clinical studies with alemtuzumab. *Experimental Neurology*, 262, 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.04.018>
- Klineova, S., & Lublin, F. D. (2018). Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(9), a028928. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028928>
- Kovac, Z., Uhac, I., Buković, D., Cabov, T., Kovacević, D., & Grzić, R. (2005). Oral health status and temporomandibular disorders in multiple sclerosis patients. *Collegium Antropologicum*,

29(2), 441–444.

Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444–1444. <https://doi.org/10.1212/WNL.33.11.1444>

Łabuz-Roszak, B., Niewiadomska, E., Starostka-Tatar, A., Kubicka-Bączyk, K., Krzystanek, E., Arkuszewski, M., Tyrpień-Golder, K., Rybus-Kalinowska, B., Pierzchała, B., & Pierzchała, K. (2019). Multiple sclerosis: Oral health, behaviours and limitations of daily oral hygiene — a questionnaire study. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 53(4), 271–276. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2019.0033>

Lassmann, H. (2013). Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 333(1–2), 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.05.010>

Lewis, D., Fiske, J., & Dougall, A. (2008). Access to special care dentistry, part 7. Special care dentistry services: Seamless care for people in their middle years – part 1. *British Dental Journal*, 205(6), 305–317. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2008.803>

Li, X., Kiprowska, M., Kansara, T., Kansara, P., & Li, P. (2022). Neuroinflammation: A Distal Consequence of Periodontitis. *Journal of Dental Research*, 101(12), 1441–1449. <https://doi.org/10.1177/00220345221102084>

Lorefice, L., Fenu, G., Sardu, C., Frau, J., Coghe, G., Costa, G., Schirru, L., Secci, M. A., Sechi, V., Barracciu, M. A., Marrosu, M. G., & Cocco, E. (2019). Multiple sclerosis and HLA genotypes: A possible influence on brain atrophy. *Multiple Sclerosis Journal*, 25(1), 23–30. <https://doi.org/10.1177/1352458517739989>

Loscalzo, J., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., & Jameson, J. L. (2022). Editors. *Em Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e* (1–Book, Section). McGraw-Hill Education. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1197729859

Lublin, F. D., Cofield, S. S., Cutter, G. R., Gustafson, T., Krieger, S., Narayana, P. A., Nelson, F., Salter, A. R., & Wolinsky, J. S. (2017). Long-term follow-up of a randomized study of combination interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis: Efficacy and safety results up to 7 years. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 18, 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.09.012>

Łysik, D., Niemirowicz-Laskowska, K., Bucki, R., Tokajuk, G., & Mystkowska, J. (2019). Artificial Saliva: Challenges and Future Perspectives for the Treatment of Xerostomia. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), 3199. <https://doi.org/10.3390/ijms20133199>

Maarbjerg, S., Gozalov, A., Olesen, J., & Bendtsen, L. (2014). Trigeminal Neuralgia – A Prospective Systematic Study of Clinical Characteristics in 158 Patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 54(10), 1574–1582. <https://doi.org/10.1111/head.12441>

Machado, A., Valente, F., Reis, M., Saraiva, P., Silva, R., Martins, R., Cruz, S., & Rodrigues. (2010). Esclerose Múltipla—Implicações Sócio-Económicas. *Acta Medica Portuguesa*, 23(4), 631–640.

Manchery, N., Henry, J. D., & Nangle, M. R. (2020). A systematic review of oral health in people with multiple sclerosis. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 48(2), 89–100.

<https://doi.org/10.1111/cdoe.12512>

Maroto-García, J., Martínez-Escribano, A., Delgado-Gil, V., Mañez, M., Mugueta, C., Varo, N., García De La Torre, Á., & Ruiz-Galdón, M. (2023). Biochemical biomarkers for multiple sclerosis. *Clinica Chimica Acta*, *548*, 117471. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117471>

Martinsen, V., & Kursula, P. (2022). Multiple sclerosis and myelin basic protein: Insights into protein disorder and disease. *Amino Acids*, *54*(1), 99–109. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03111-7>

Molek, M., Florenly, F., Lister, I. N. E., Wahab, T. A., Lister, C., & Fioni, F. (2022). Xerostomia and hyposalivation in association with oral candidiasis: A systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Dentistry*. <https://doi.org/10.1038/s41432-021-0210-2>

Mortazavi, H., Akbari, M., Sahraian, M. A., Alborzi Jahromi, A., & Shafiei, S. (2020). Salivary profile and dental status of patients with multiple sclerosis. *Dental and Medical Problems*, *57*(1), 25–29. <https://doi.org/10.17219/dmp/112576>

Nicholson, J. S., & Landry, K. S. (2022). Oral Dysbiosis and Neurodegenerative Diseases: Correlations and Potential Causations. *Microorganisms*, *10*(7), 1326. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071326>

NMSS. (2014). *Dental Health, The Basic Facts: Multiple Sclerosis*. National Multiple Sclerosis Society.

<https://www.nationalmssociety.org/nationalmssociety/media/msnationalfiles/brochures/brochure-dental-health.pdf>

Odabas, F. Ö., & Uca, A. U. (2019). The prevalence of bruxism and related factors in patients with multiple sclerosis: A comparative study. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *77*(3), 179–183. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20190017>

Okuda, D. T., Mowry, E. M., Beheshtian, A., Waubant, E., Baranzini, S. E., Goodin, D. S., Hauser, S. L., & Pelletier, D. (2009). Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology*, *72*(9), 800–805. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a>

Patten, S. B., Beck, C. A., Williams, J. V. A., Barbui, C., & Metz, L. M. (2003). Major depression in multiple sclerosis: A population-based perspective. *Neurology*, *61*(11), 1524–1527. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000095964.34294.b4>

Ranjan, R., Dhar, G., Sahu, S., Nayak, N., & Mishra, M. (2018). Periodontal Disease and Neurodegeneration: The Possible Pathway and Contribution from Periodontal Infections. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/29110.11045>

Richards, R. G., Sampson, F. C., Beard, S. M., & Tappenden, P. (2002). A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: Implications for resource allocation and health economic models. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, *6*(10), 1–73. <https://doi.org/10.3310/hta6100>

Rizzo, M. A., Hadjimichael, O. C., Preiningerova, J., & Vollmer, T. L. (2004). Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis (Houndmills,*

Basingstoke, England), 10(5), 589–595. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1085oa>

Sá, M. J., Kobelt, G., Berg, J., Capsa, D., Dalén, J., & The European Multiple Sclerosis Platform. (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Portugal. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(2_suppl), 143–154. <https://doi.org/10.1177/1352458517708667>

Salerno, C., Pascale, M., Contaldo, M., Esposito, V., Busciolano, M., Milillo, L., Guida, A., Petruzzi, M., & Serpico, R. (2011). Candida-associated denture stomatitis. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, e139–e143. <https://doi.org/10.4317/medoral.16.e139>

Salgado, D., Pereira, M. D. L. L., & Pires, I. C. G. R. (2014). # 12. Saúde Oral em doentes com Esclerose Múltipla - um estudo piloto. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 55, e6. <https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2014.11.122>

Schiess, N., & Calabresi, P. (2016). Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology*, 36(04), 350–356. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585456>

Sevim, S., Kaleağası, H., & Fidancı, H. (2015). Sleep bruxism possibly triggered by multiple sclerosis attacks and treated successfully with botulinum toxin: Report of three cases. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 4(5), 403–405. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.06.006>

Sexton, C., Lalloo, R., Stormon, N., Pateman, K., Van Der Mei, I., Campbell, J., & Ford, P. (2019). Oral health and behaviours of people living with Multiple Sclerosis in Australia. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 47(3), 201–209. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12445>

Sheu, J.-J., & Lin, H.-C. (2013). Association between multiple sclerosis and chronic periodontitis: A population-based pilot study. *European Journal of Neurology*, 20(7), 1053–1059. <https://doi.org/10.1111/ene.12103>

Simões, R. J., Fonseca, P., & Figueiral, M. H. (2013). Infecções por *Candida* spp na Cavidade Oral. *Odontol. Clín.-Cient.*, 12(1), 19–22.

Singh, A., Verma, R., Murari, A., & Agrawal, A. (2014). Oral candidiasis: An overview. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 18(4), 81. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.141325>

Solaro, C., Bricchetto, G., Amato, M. P., Cocco, E., Colombo, B., D'Aleo, G., Gasperini, C., Ghezzi, A., Martinelli, V., Milanese, C., Patti, F., Trojano, M., Verdun, E., Mancardi, G. L., & The PaIMS Study Group. (2004). The prevalence of pain in multiple sclerosis: A multicenter cross-sectional study. *Neurology*, 63(5), 919–921. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000137047.85868.D6>

Solaro, C., & Messmer Uccelli, M. (2011). Management of pain in multiple sclerosis: A pharmacological approach. *Nature Reviews Neurology*, 7(9), 519–527. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.120>

Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17(2), 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)

- Truini, A., Prosperini, L., Calistri, V., Fiorelli, M., Pozzilli, C., Millefiorini, E., Frontoni, M., Cortese, A., Caramia, F., & Cruccu, G. (2016). A dual concurrent mechanism explains trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, *86*(22), 2094–2099. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002720>
- Tsimpiris, A., Tsolianos, I., Grigoriadis, A., Tsimtsiou, Z., Goulis, D. G., & Grigoriadis, N. (2023). Association of chronic periodontitis with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *77*, 104874. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104874>
- Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., Van Der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Angood Napier, C., Rijke, N., & Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal*, *26*(14), 1816–1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
- Williams, D. E., Lynch, J. E., Doshi, V., Singh, G. D., & Hargens, A. R. (2011). Bruxism and Temporal Bone Hypermobility in Patients with Multiple Sclerosis. *CRANIO®*, *29*(3), 178–186. <https://doi.org/10.1179/crn.2011.026>
- Wingerchuk, D. M., & Carter, J. L. (2014). Multiple Sclerosis: Current and Emerging Disease-Modifying Therapies and Treatment Strategies. *Mayo Clinic Proceedings*, *89*(2), 225–240. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.002>
- Wooliscroft, L., Silbermann, E., Cameron, M., & Bourdette, D. (2019). Approaches to Remyelination Therapies in Multiple Sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology*, *21*(7), 34. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0574-1>
- Zakrzewska, J. M., Wu, J., & Brathwaite, T. S.-L. (2018). A Systematic Review of the Management of Trigeminal Neuralgia in Patients with Multiple Sclerosis. *World Neurosurgery*, *111*, 291–306. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.12.147>
- Zhang, G.-Q., & Meng, Y. (2015). Oral and craniofacial manifestations of multiple sclerosis: Implications for the oral health care provider. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *19*(23), 4610–4620.

