

ANÁLISE DOS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NO TRATAMENTO DE PACIENTES PORTADORES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA

ANALYSIS OF THE EFFECTS OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

ANÁLISIS DE LOS EFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Anmily Amorim da Costa de Souza¹
Carlos Magno de Marce Rodrigues Barros²

RESUMO: A Esclerose Múltipla (EM) é uma neuropatia crônica que afeta mais de 2,8 milhões de pessoas no mundo, impulsionando diversos estudos para o desenvolvimento de tratamentos eficazes. Nesse cenário, a terapia nutricional associada à suplementação de vitamina D têm se mostrado essenciais para melhorar a qualidade de vida e postergar o estado acamado dos pacientes. Esses benefícios devem-se à ação imunomoduladora da vitamina D que é fundamental para inibir o desenvolvimento da condição autoimune característica desta patologia. O presente estudo é uma revisão bibliográfica descritiva que tem como objetivo avaliar o possível efeito imunomodulador da vitamina D sobre a fisiopatologia da EM. Para o desenvolvimento desta análise, foram selecionados artigos científicos publicados entre os anos de 2009 e 2014. As buscas foram realizadas nos bancos de dados PUBMED e SCIELO com as palavras-chave: esclerose múltipla, suplementação e vitamina D. Foi admitido também consulta em livros de nutrição, imunologia e neurologia, além de incluir trabalhos de conclusão de cursos de graduação, pós-graduação e teses de mestrado de diversas áreas ligadas à saúde. Obteve-se 154 resultados na área de pesquisa e foi utilizado como critérios de exclusão publicações de revisão sistemática ou meta-analítica sobre o tema e pesquisas experimentais desenvolvidas em animais. Como critério de inclusão, foram selecionados apenas artigos científicos que tratam de estudos de caso desenvolvidos em humanos. 29 artigos científicos se encaixaram nas condições estabelecidas para a revisão. Dentro dos estudos selecionados, foi observado que há uma relação inversamente proporcional entre o nível sérico de vitamina D e a taxa de incidência de recaídas e que cada 10ng/dL de vitamina D administrados a mais refletem em uma diminuição de até 15% de uma nova lesão T₂, 32% menos de chances de ocorrência de uma lesão de reforço no gadolínio e uma melhor resposta contra a progressão do nível de incapacidade. Alguns achados na literatura sugerem o controle de manifestações neuropsiquiátricas como a depressão além da melhora da deambulação, fadiga e redução de dor muscular. Apesar da grande maioria das publicações estarem relacionadas a um impacto benéfico da vitamina D sobre a sintomatologia da EM, há publicações que estão em desacordo com estas afirmações como o estudo publicado em 2013 por Hatamian et al. que revelou não haver nenhuma associação do nível sérico de vitamina D com a melhora do estado de incapacidade do paciente. Além disso, ainda há poucos estudos que delimitem com clareza os efeitos benéficos da suplementação de vitamina D em pacientes portadores de esclerose múltipla sendo necessária a condução de estudos mais robustos que elucidem melhor os benefícios da vitamina D no tratamento de pacientes portadores de EM.

Palavras-chave: Esclerose múltipla. Suplementação. Vitamina D.

¹Pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional. Universidade Veiga de Almeida.

²Doutorado em Biologia (Biociências Nucleares), Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

ABSTRACT: Multiple sclerosis (MS) is a chronic neuropathy that affects more than 2.8 million people worldwide, driving numerous studies for the development of effective treatments. In this context, nutritional therapy combined with vitamin D supplementation has proven essential for improving quality of life and delaying bedridden status in patients. These benefits are due to the immunomodulatory action of vitamin D, which is fundamental in inhibiting the development of the autoimmune condition characteristic of this pathology. This study is a descriptive literature review that aims to evaluate the possible immunomodulatory effect of vitamin D on the pathophysiology of MS. For the development of this analysis, scientific articles published between 2009 and 2014 were selected. Searches were conducted in the PUBMED and SCIELO databases using the keywords: multiple sclerosis, supplementation, and vitamin D. Consultation of books on nutrition, immunology, and neurology was also permitted, in addition to including undergraduate and postgraduate course completion papers and master's theses from various health-related fields. 154 results were obtained in the research area, and systematic or meta-analytical reviews on the topic and experimental research conducted on animals were used as exclusion criteria. As an inclusion criterion, only scientific articles dealing with case studies conducted on humans were selected. 29 scientific articles met the established conditions for the review. Within the selected studies, it was observed that there is an inversely proportional relationship between serum vitamin D levels and the incidence rate of relapses, and that each additional 10 ng/dL of vitamin D administered reflects a decrease of up to 15% in a new T₂ lesion, 32% less chance of occurrence of a gadolinium-enhancing lesion, and a better response against the progression of disability level. Some findings in the literature suggest the control of neuropsychiatric manifestations such as depression, in addition to improved ambulation, fatigue, and reduced muscle pain. Although the vast majority of publications are related to a beneficial impact of vitamin D on the symptomatology of MS, there are publications that disagree with these statements, such as the study published in 2013 by Hatamian et al., which revealed no association between serum vitamin D levels and improvement in the patient's disability status. Furthermore, there are still few studies that clearly define the beneficial effects of vitamin D supplementation in patients with multiple sclerosis, and more robust studies are needed to better elucidate the benefits of vitamin D in the treatment of patients with MS.

Keywords: Multiple sclerosis. Supplementation. Vitamin D.

RESUMEN: La esclerosis múltiple (EM) es una neuropatía crónica que afecta a más de 2,8 millones de personas en todo el mundo, lo que impulsa numerosos estudios para el desarrollo de tratamientos eficaces. En este contexto, la terapia nutricional combinada con la suplementación de vitamina D ha demostrado ser esencial para mejorar la calidad de vida y retrasar la necesidad de reposo en cama en los pacientes. Estos beneficios se deben a la acción inmunomoduladora de la vitamina D, fundamental para inhibir el desarrollo de la enfermedad autoinmune característica de esta patología. Este estudio es una revisión descriptiva de la literatura que tiene como objetivo evaluar el posible efecto inmunomodulador de la vitamina D en la fisiopatología de la EM. Para el desarrollo de este análisis, se seleccionaron artículos científicos publicados entre 2009 y 2014. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed y SCIELO utilizando las palabras clave: esclerosis múltiple, suplementación y vitamina D. También se permitió la consulta de libros sobre nutrición, inmunología y neurología, además de incluir trabajos de fin de carrera de grado y posgrado, así como tesis de maestría de diversas áreas relacionadas con la salud. Se obtuvieron 154 resultados en el área de investigación. Se excluyeron las revisiones sistemáticas o metaanalíticas sobre el tema y la investigación

experimental realizada en animales. Como criterio de inclusión, solo se seleccionaron artículos científicos que trataran sobre estudios de caso realizados en humanos. Veintinueve artículos científicos cumplieron con los criterios establecidos para la revisión. En los estudios seleccionados, se observó una relación inversamente proporcional entre los niveles séricos de vitamina D y la incidencia de recaídas. Además, cada 10 ng/dL adicionales de vitamina D administrados se asocian con una disminución de hasta un 15 % en la aparición de nuevas lesiones T₂, un 32 % menos de probabilidad de desarrollar lesiones con realce de gadolinio y una mejor respuesta frente a la progresión de la discapacidad. Algunos hallazgos en la literatura sugieren el control de manifestaciones neuropsiquiátricas como la depresión, además de una mejoría en la movilidad, la fatiga y la reducción del dolor muscular. Si bien la gran mayoría de las publicaciones se relacionan con un impacto beneficioso de la vitamina D en la sintomatología de la esclerosis múltiple, existen publicaciones que discrepan de estas afirmaciones, como el estudio publicado en 2013 por Hatamian et al., que no reveló ninguna asociación entre los niveles séricos de vitamina D y la mejoría en el grado de discapacidad del paciente. Además, todavía existen pocos estudios que definan claramente los efectos beneficiosos de la suplementación con vitamina D en pacientes con esclerosis múltiple, y se necesitan estudios más sólidos para dilucidar mejor los beneficios de la vitamina D en el tratamiento de pacientes con EM.

Palabras clave: Esclerosis múltiple. Suplementación. Vitamina D.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica que compromete a bainha de mielina no Sistema Nervoso Central (SNC). Decorrente de fatores genéticos e ambientais, a EM teve sua etiologia descrita inicialmente por Charcot em 1868. Caracterizada por lesões desmielinizantes que causam o bloqueio da propagação de estímulos nervosos, a patologia evolui predominantemente através de surtos e remissões, afetando principalmente mulheres jovens. (KUMAR et al. 2011).

Os sintomas são variados, podendo manifestar-se como déficits motores, problemas gastrointestinais, distúrbios no sistema reprodutor e urinário além de dificuldade de progressão da gestação. (PAVAN et al. 2010; LEVINTHAL et al. 2013; STAROWICS & ROLA, 2013).

Epidemiologicamente, a EM concentra-se prioritariamente entre pessoas de 20 a 40 anos, com maior incidência em regiões distantes da Linha do Equador devido à menor exposição solar, o que leva à investigação da importância desse dado para a manifestação da EM. (TROJANO et al. 2012).

Os raios ultravioleta B (UVB), fundamentais para a produção endógena de vitamina D na pele, atravessam a barreira cutânea e interagem com uma substância chamada 7-desidrocolesterol, convertendo-a em pré-vitamina D₃. Após isso, a pré-vitamina D₃ passa por

hidroxilações no fígado e nos rins até atingir sua forma biologicamente ativa, a 1,25 dihidroxivitamina D ou calcitriol. (HOLICK, 2004).

O calcitriol atua na regulação do sistema imune e promove a auto-tolerância por meio da ativação de linfócitos T e inativação ou apoptose de células T autorreativas que são responsáveis por secretar citocinas inflamatórias e atrair macrófagos. Este mecanismo favorece o acúmulo de células do sistema imune, as quais contribuem para a destruição da bainha de mielina dos neurônios. Diante disso, a administração da vitamina D surge como uma potencial estratégia preventiva e terapêutica contra a gravidade da EM, embora novos estudos sejam necessários para garantir a segurança das doses e evitar quadros de hipercalcemia. (CORREALE et al. 2009).

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica descritiva. Para a composição da introdução e achados históricos sobre a questão em pauta, foram utilizados trabalhos de conclusão de cursos de graduação, dissertações e teses de pós-graduação e mestrado de diversas áreas ligadas à saúde. Foi admitido também, para compor o desenvolvimento do assunto, consulta em livros da área de Nutrição, Imunologia e Neurologia. Ainda dentro do desenvolvimento, foram feitas pesquisas em sites de organizações nacionais e internacionais que têm abordagem sobre o assunto, além de serem utilizados artigos científicos publicados nos últimos 30 anos para complementar algumas informações pertinentes ao tema.

Para a composição da discussão do assunto e resultados, foram selecionados artigos científicos publicados entre os anos de 2009 a 2014. As buscas foram feitas nos sites de base de arquivos PUBMED e sciElo com as palavras-chave: Esclerose Múltipla, suplementação e vitamina D, também escritas em língua inglesa, espanhola e francesa. Obteve-se 154 resultados na área de pesquisa e foi utilizado como critérios de exclusão publicações que já se tratavam de uma revisão sistemática ou meta-analítica sobre o tema, e pesquisas experimentais desenvolvidas em animais. Como critério de inclusão, foram selecionados apenas artigos científicos que tratam de estudos de caso desenvolvidos em humanos. 29 artigos científicos se encaixaram nas condições estabelecidas para a revisão.

RESULTADOS

A relação entre os níveis séricos de vitamina D e a Esclerose Múltipla é amplamente investigada, associando-se a menor taxa da substância à exacerbação de surtos. Shaygannejad et al. (2010) demonstraram que pacientes com EM possuem níveis significativamente menores de vitamina D (48 nmol/dL) do que indivíduos saudáveis (62 nmol/dL). Em consonância, Harandi et al. (2012) apontaram uma relação inversamente proporcional entre a pontuação na escala de incapacidade EDSS e os níveis séricos de vitamina D. Deseilligny et al. (2012) comprovaram que a suplementação com 3010 UI/dia de 25(OH)₂D₃ reduziu a taxa de recaídas em pacientes sob tratamento imunomodulador, onde cada aumento de 10 nmol/L da vitamina diminuiu a severidade da EM. Essa correlação positiva é reforçada pelos estudos de Shahbeigi et al. (2013), Dörr et al. (2012), Kumar (2013), Moghtaderi et al. (2012), Yildiz et al. (2011) e López et al. (2012). Além disso, a exposição solar (raios UVB) atua como fator protetor. Orton et al. (2011) verificaram variações na taxa de recaídas conforme a época do ano, enquanto Šaltytė et al. (2012) obtiveram resultados inversamente positivos ao correlacionar a sazonalidade na Noruega com o nível sérico de 25(OH)₂D₃ em pacientes, dados que concordam com as publicações de McDowell et al. (2010) e Gelfand et al. (2011).

No âmbito da expressão genética, os polimorfismos moleculares apresentam uma estreita correlação com a suscetibilidade à Esclerose Múltipla (EM) e com a eficiência do metabolismo da vitamina D. Simon et al. (2011) identificaram alterações em Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs) nas codificações dos citocromos CYP2R1, CYP27A1 e CYP24A1 (responsáveis pelas enzimas do metabolismo da vitamina), bem como nos genes da proteína ligadora de vitamina D/ peptidilarginina deiminase (GC/PAD), o que resulta em erros metabólicos, menor disponibilidade tecidual de vitamina D e maior risco para a doença. Embora o SNP sobre GC/PAD não tenha mostrado associação direta com o risco de EM, ele se opõe ao alelo HLA-DRB1*15:01, que possui forte ligação com a neuropatia, fato também corroborado pela meta-análise de Martín et al. (2013). No que tange à imunologia celular, Sundqvist et al. (2010) e Smolders et al. (2010) evidenciaram que a atividade de citocromos específicos, a exemplo do CYP27B1, otimiza significativamente a capacidade funcional e a homeostase dos linfócitos T, auxilia na supressão do sistema imune adaptativo e no controle de citocinas inflamatórias, mantendo os pacientes livres de recaídas por 12 semanas sem alterar o número de células T circulantes. Adicionalmente, Correale et al. (2010) apontaram que hormônios sexuais

influenciam essa regulação gênica, evidenciando que a presença de estrogênio confere às mulheres um maior controle sobre o sistema imunológico.

A suplementação de vitamina D exerce papel crucial no controle do sistema imunológico e na integridade celular. Mowry et al. (2011, 2012) revelaram que a administração de cada 10 ng/dL de 25(OH)₂D₃ reduz em 15% o surgimento de novas lesões T₂, diminui em 32% as chances de lesões de reforço no gadolínio, barra a progressão da incapacidade e melhora a resposta de anticorpos contra vírus como citomegalovírus, o vírus Epstein-Barr (EBV) e herpes simplex. López et al. (2012) e O'Connell et al. (2013) confirmaram que a vitamina regula as células T contra os peptídeos da bainha de mielina e reduz citocinas inflamatórias em pacientes com Síndrome Clinicamente Isolada (CIS), diminuindo lesões e a gravidade de recaídas. No nível endotelial, Dehghani et al. (2013) e et al. (2012) comprovaram que o tratamento prévio com vitamina D reduz significativamente a apoptose em células endoteliais induzida pelo soro de pacientes com Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente (EM-RR), protegendo a barreira hematoencefálica contra o tráfego de células imunes para o Sistema Nervoso Central. Por fim, a deficiência crônica dessa vitamina em pacientes com EM acarreta também sintomas secundários graves, como a redução da massa mineral óssea, complicação que afeta 25% dos indivíduos portadores de EM conforme demonstrado por Marrie et al. (2009).

DISCUSSÃO

Devido a grande quantidade de estudos publicados que incentivam a suplementação de vitamina D para o tratamento de EM, ainda há o questionamento se existe um nível de segurança para administração de vitamina D e uma possível toxicidade. Uma publicação feita por Burton et al. (2010) revelou que doses elevadas, porém, sem desrespeitar a faixa recomendada, não causariam toxicidade nos pacientes que receberam tal suplementação, pois a vitamina D administrada seria revertida para sua função imunomodulatória. Neste estudo, os pacientes receberam doses diárias de 10000UI/dia de vitamina D e não foi relatada nenhuma colateralidade relacionada a esta suplementação, como hipercalcemia, hipercalciúria, ou qualquer perturbação renal ou hepática. O mesmo estudo demonstra resultados positivos na regulação da atividade pró-inflamatória e promoção da mudança no perfil de proliferação de células T (BURTON et al. 2010).

Apesar da suplementação com altas doses de vitamina D ser suportável, uma baixa suplementação com vitamina D em combinação com o uso das drogas modificadoras da doença,

apresenta resultado positivo no controle da diminuição do impacto das recaídas, porém não apresenta alteração significativa na progressão da EM. (SHAYGANNEJAD et al. 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos benefícios apresentados pela suplementação de vitamina D para o tratamento da EM, urge que o nutricionista, sendo um agente importante no tratamento multidisciplinar de doenças autoimunes, considere tal caminho terapêutico para recuperação do estado patológico e melhora da qualidade de vida dos pacientes portadores de EM, além de combinar tais efeitos a uma terapia nutricional adequada para cada indivíduo.

REFERÊNCIAS

1. BURTON, J. M, et al. A phase I/II dose – escalation Trial of vitamin D₃ and calcium in multiple sclerosis. *Neurology*. Canadá, n.74, v.23, p. 1852 – 1859, Junho de 2010.
2. CORREALE, J., et al. Immunomodulatory effects of Vitamin D in Multiple Sclerosis. *Brain a Journal of Neurology*. Oxford, Reino Unido, n.132, p.1146 - 1160, março, 2009.
3. DEHGHANI, L.; MEAMAR, R.; ETEMADIFAR, M. et al. Can vitamin D suppress endothelial cells apoptosis in multiple sclerosis patients? *International Journal of Preventive Medicine*. Isfahan, Irã, n.4, v.2, p.211 – 215, maio de 2013.
4. DESEILLIGNY, C. P. et al. Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. Paris, França, n.4, v.5, p.187 – 198, julho de 2012.
5. DÖRR, J. et al. Efficacy of vitamin D supplementation in Multiple sclerosis (EVIDMS Trial): Study protocol for a randomized controlled Trial. *Trials Journal*. Londres, Reino Unido, n. 13, v. 15, Fevereiro de 2012.
6. GELFAND, J. M. et al. Vitamin D in african americans with multiple sclerosis. *Neurology*. São Francisco, EUA, n.76, v.21, p. 1824 – 1830, maio de 2011.
7. HARANDI, A. A. et al. Association of serum 25(OH) vitamin D₃ concentration with severity of multiple sclerosis. *Iranian Journal of Nerology*. Irã, n.11, v.2, p.54 – 58, janeiro de 2012.
8. HOLICK, M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American Journal Clinical Nutrition*. Boston, EUA, v.80, n.6 p.16785 – 16885, dezembro de 2004.
9. KUMAR D. R. et al. Jean-Martin Charcot the father of neurology. *Medicina Clínica e Pesquisa*. Wisconsin, EUA, v.9, n. 01, p. 46-49, março de 2011.

10. KUMAR, S. R. et al. Serum Vitamin D Levels in Indian Patients with Multiple Sclerosis. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. Índia, n.3, v.28, p. 255 – 258, julho de 2013.
11. LEVINTHAL, D. J. et al. Adding the burden: gastrointestinal symptoms and syndromes in multiple sclerosis. Hindawi Publishing Corporation. Pittsburgh, EUA, p.01– 12, setembro de 2013.
12. LÓPEZ, L. G. et al. Regulatory role of vitamin D in T-cell reactivity against myelin peptides in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *BMC Neurology*. Barcelona, Espanha, n. 103, v.12, setembro de 2012.
13. MARRIE, R. A. et al. A cross-sectional study of bone health in multiple sclerosis. *Neurology*. EUA, n.17, v.73, p. 1394 – 1398, outubro de 2009.
14. MARTÍN, G. E. et al. *Vitamin D₃ Receptor (VDR) Gene rs2228570 (FokI) and rs731236 (TaqI) Variants Are Not Associated with the Risk for Multiple Sclerosis: Results of a New Study and a Meta-Analysis*. Public Library of Science. Espanha, n.6, v.8, abril de 2013.
15. McDOWELL, T. Y. et al. Time of birth, residential solar radiation and age at onset of multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. EUA, n.4, v.34, p.238 – 244, maio de 2010.
16. MOGHTADERI, A. et al. 25-hydroxyvitamin D₃ concentration in serum and cerebrospinal fluid of patients with relapsing-relapse multiple sclerosis. *Prague Medical Report*. Irã, n.3, v.114, p.162 – 171, agosto de 2013.
17. MOWRY, E. M. et al. Vitamin D status predicts new brain MRI activity in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. New Haven, EUA, n.2; v.72, p. 234 – 240, agosto de 2012.
18. O'CONNELL, K. et al. Dose-related effects of vitamin D on immune responses in patients with clinically isolated syndrome and healthy control participants: sty protocol for na exploratory randomized Double-blind placebo-controlled Trial. *Trials*. Irlanda, 272, v.14, agosto de 2013.
19. ORTON, S. M. et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology*. Vancouver, Canadá, n. 76, v.5, p. 425 – 431, Fevereiro de 2011.
20. PAVAN, K. et al. Reabilitação vestibular em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. São Paulo, Brasil, n.2^a, v.65, p.332 – 335, janeiro de 2007.
21. ŠALTYTÉ, B. J. et al. Modelling and prediction of 25-hydroxyvitamin D levels in norwegian relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Neuro Epidemiology – Karger*. Noruega, n.2, v.39, setembro de 2012.
22. SHAHBEIGI, S. et al. Vitamin D₃ Concentration Correlates with the Severity of Multiple Sclerosis. *International Journal of Preventive Medicine*. Teerã, Irã, n.5, v.4, p. 585 – 591.

23. SHAYGANNEJAD, V. et al. A comparative study of 25 (OH) vitamin D serum levels in patients with multiple sclerosis and control group in Isfahan, Iran. *International Journal of Preventive Medicine*. Irã, n.1, v.3, p. 195 – 201, maio de 2010.
24. SIMON, K. C. et al. Genetic predictors of 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. EUA, n.9, v.258, p. 1676 – 1682, setembro de 2011.
25. SMOLDERS, J. et al. Safety and T Cell Modulating Effects of High Dose Vitamin D₃ Supplementation in Multiple Sclerosis. *Public Library of Science*. EUA, n. 12, v.5, novembro de 2010.
26. STAROWICS, M. L.; ROLA, R. Prevalence of sexual dysfunctions Among Women with multiple Sclerosis. *Springer Sexuality and Disability*. Warsaw, Polônia, n.31, p. 141- 153, Março de 2013.
27. SUNDGVIST, E. et al. Confirmation of association between multiple sclerosis and CY27b1. *European Journal of Human Genetics*. Estocolmo, Suécia, n.18, v.12, p. 1349 – 1352, dezembro de 2010.
28. TEIXEIRA, C. A. C. Características clínicas e epidemiológicas de 146 pacientes com esclerose múltipla acompanhados na cidade de Fortaleza, CE, Brasil, entre os anos 1979 e 2010. Tese (Doutorado em Farmacologia Clínica) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2012.
29. TROJANO, M. et al. Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis, *PLOS ONE*. Nova Zelândia, n.10, v.7, outubro de 2012.
30. YILDIZ, M. et al. Vitamin D levels in Swiss multiple sclerosis patients. *Swiss Medical Weekly*. Suíça, n. 141, v.2011, maio de 2011.