

A esclerose múltipla e os benefícios do exercício: uma revisão sistemática¹

The benefits of exercise in multiple sclerosis: A systematic review

La esclerosis múltiple y los beneficios del ejercicio: una revisión sistemática

[Artículos]

Raschelle Ramalho Rosas²
Geovana Neves Perdigão³
Carmen Silvia da Silva Martini⁴

Recibido: 30 de agosto de 2023
Aprobado: 30 de octubre de 2023

Citar como:

Ramalho Rosas, R., Neves Perdigão, G., & da Silva Martini, C. S. (2023). La esclerosis múltiple y los beneficios del ejercicio: Una revisión sistemática. *Cuerpo, Cultura Y Movimiento*, 14(1).

<https://doi.org/10.15332/2422474X.9881>



Resumo

O objetivo deste estudo é revisar e sintetizar pesquisas sobre a prática de exercício em indivíduos diagnosticados com esclerose múltipla (EM). Trata-se de uma revisão sistemática, construída de acordo com as diretrizes do protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses, dividido em etapas, considerando estudos publicados entre 2017 e 2021, nas bases de dados SciELO, PubMed, LILACS, Google Acadêmico e Scopus. Foram selecionados para a

¹ Artículo de revisión. Financiamiento próprio. Facultad de Educación Física y Fisioterapia. Universidad Federal de Amazonas. Manaus, Brasil.

² Graduada em Educação Física – Promoção em Salud y Recreación y Maestranda em la Universidad Federal de Amazonas, Brasil. Correo electrónico: raschellyramlho@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8511-7125>

³ Graduada em Educação Física – Promoção em Salud y Recreación de la Universidad Federal de Amazonas, Brasil. Correo electrónico: geoneves99@gmail.com

⁴ Doctorado em Ciencias del Deporte de la Facultad de Deporte em Portugal. Profesora de nivel superior. Universidad Federal de Amazonas, Brasil. Correo electrónico: carmenmartini46@ufam.edu.br; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0730-6092>

leitura dos títulos e dos resumos 2.607 artigos. Após a análise preliminar, foram selecionados 73 artigos na íntegra, dos quais 9 foram incluídos no estudo. Foi possível observar que programas de intervenções estão predominantemente voltados a ganhos nos aspectos físicos e motores, e pouco a atividades cognitivas e de dupla tarefa. Conclui-se que o exercício é um meio de tratamento não farmacológico para indivíduos com EM, promovendo benefícios nos aspectos físicos, neurológico e motores.

Palabras clave: esclerose múltipla, exercício físico, benefícios.

Abstract

The aim of this study was to review and synthesize research on exercise practice in individuals diagnosed with Multiple Sclerosis (MS). It is a systematic review, constructed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses (PRISMA-P) protocol guidelines, divided into stages, considering studies published in the last 5 years (2017 to 2021), in the databases SciELO, PubMed, LILACS, Google Scholar, and Scopus. A total of 2,607 articles were selected for title and abstract reading. After preliminary analysis, 73 full articles were chosen, of which 9 were included in the study. It was possible to observe that intervention programs are predominantly focused on gains in physical and motor aspects, and less on cognitive and dual-task activities. It is concluded that exercise is a non-pharmacological treatment approach for individuals with MS, promoting benefits in neurological and motor physical aspects.

Keywords: multiple sclerosis, physical exercise, benefits.

Resumo

El objetivo de este estudio es revisar y sintetizar investigaciones sobre la práctica de ejercicio en individuos diagnosticados con esclerosis múltiple (EM). Se trata de una revisión sistemática, construida de acuerdo con las directrices del protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses (PRISMA-P), dividido en etapas, considerando estudios publicados de 2017 a 2021, en las bases de datos SciELO, PubMed, LILACS, Google Académico y Scopus. Se seleccionaron 2.607 artículos para la lectura de títulos y resúmenes. Después del análisis preliminar, se eligieron 73 artículos completos, de los cuales 9 se incluyeron en el estudio. Se pudo observar que los programas de intervención están predominantemente enfocados en mejoras en los aspectos físicos y motores, y menos en actividades cognitivas y de doble tarea. Se concluye que el ejercicio es un medio de tratamiento no farmacológico para individuos con EM, promoviendo beneficios en los aspectos físicos, neurológicos y motores.

Palabras clave: esclerosis múltiple, ejercicio físico, beneficios.

Introducción

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune, neurodegenerativa e progressiva do sistema nervoso central (SNC), caracterizada por um processo inflamatório de etiologia desconhecida (Jacquin-Courtois et al., 2020; Silva & Caires, 2021). A manifestação da EM é causada pela degeneração da bainha de mielina (desmielinização), proteína fundamental para a condução dos

impulsos nervosos, provocando também perda axonal nas células neuronais do encéfalo e da medula espinhal (Cabreira ;& Cecchini, 2016; Mortazavi et al., 2021), prevalente em adultos jovens e de meia-idade, com maior incidência em mulheres (Marques et al., 2020).

A evolução clínica da EM é subdividida em remitente-recorrente, primária progressiva, secundária progressiva e progressiva recorrente (Silva & Caires, 2021). Definidas como surtos, esses episódios são caracterizados por crises inflamatórias ocasionadas pela desmielinização, provocando sintomas com intervalo de 30 dias entre cada um deles (Hauser & Cree, 2020). Na fase remitente-recorrente, evolução inicial da doença, o paciente pode apresentar recuperação completa ou parcial da lesão, com sintomas transitórios que podem durar dias ou 24 horas. Os demais tipos — esclerose múltipla primária progressiva, secundária progressiva e progressiva-recorrente — apresentam sequelas acumulativas e um período de progressão no quadro clínico (Cabreira & Cecchini, 2016).

Na evolução da doença, é possível observar manifestação de distúrbios sensitivos, motores e cerebelares, como perda e diminuição da visão ou diplopia (visão dupla), diminuição da sensibilidade na pele, formigamento nas pernas ou em um lado do corpo, bexiga neurogênica, fadiga e desequilíbrio (Resende, 2017). A fadiga é uma das principais queixas e um dos sintomas mais debilitantes da doença, afetando cerca de 70-90% dessa população; além disso, diminuição na qualidade do sono, medicamentos, espasticidade e depressão podem contribuir para a ocorrência desse sintoma (Taveira et al., 2019; Razazian et al., 2020).

Como um dos principais distúrbios motores da EM, o déficit no equilíbrio pode predispor o indivíduo a quedas, alargamento da base da marcha e alteração postural (Cameron & Nilsagard, 2018; Pimenta et al., 2017). Além disso, 50-70% de pessoas com diagnóstico de EM manifestam disfunção cognitiva, levando à diminuição da memória e da concentração (Da Encarnação, 2020; Ferreira, 2010). A depressão é outro fator de incidência, acometendo cerca de 40-50% de pacientes, provocando alterações no sono e no humor, e impactando na vida do indivíduo com EM, apontando a redução na qualidade de vida e a mobilidade, o que traz consequências nos âmbitos socioeconômicos, psicológicos e psicossociais (Messias & Brandão, 2022).

A esclerose é uma doença neurodegenerativa e sem cura, com tratamento consistente por meio de medicamentos como os imunomoduladores e imunossupressores que controlam a atividade e a evolução da patologia. A prática regular de exercício físico tem sido associada a resultados positivos na EM, que, em conjunto com o tratamento farmacológico, retarda a progressão dos sintomas e a evolução clínica da doença, proporcionando a manutenção na capacidade funcional e psicológica, e na qualidade de vida do paciente acometido pela EM (Andreu-Caravaca et al., 2021; Garcia et al., 2016; Razazian et al., 2020).

Nesse contexto, o objetivo do estudo é revisar e sintetizar pesquisas sobre a prática de exercício físico em indivíduos diagnosticados com EM.

Metodo

Trata-se de uma revisão sistemática, construída de acordo com as diretrizes do protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA-P [Page et al., 2023]). O processo de revisão foi dividido nas seguintes etapas: 1) formulação da pergunta de pesquisa; 2) busca dos estudos com definição de descritores; 3) seleção e revisão dos estudos com a aplicação de critérios de inclusão e exclusão predefinidos; 4) avaliação crítica de cada artigo; 5) coleta de dados usando instrumentos de análise; e 6) síntese dos resultados/dados (Cordeiro, et al., 2007).

A busca dos artigos foi determinada com base no acrônimo “PICO” (Tabela 1), em que P é população (pacientes com EM); I, intervenção (atividade física); C, intervenção de comparação e O, desfecho/*outcomes* ou resultado (benefícios — motores, psicológicos, neurológicos e cognitivos [ERCOLE, 2014; BRASIL, 2012]). A partir disso, estabeleceu-se a seguinte pergunta norteadora: quais os benefícios da prática de atividade física para pacientes com EM?

A estratégia PICO para a busca dos artigos está expressa na Tabela 1.

Tabela 1

Estrategia de pesquisa PICO

ACRÔNIMO	DEFINIÇÃO	NÍVEL DE ENSINO
P	População	Indivíduos com EM
I	Intervenção	Exercício (fortalecimento muscular, condicionamento aeróbico, exercício de resistência, exercícios multifuncionais etc).
C	Controle ou procedimento-padrão	Grupo de pacientes que não receberam a intervenção.
O	<i>Outcomes</i> (desfechos)	Melhoras na capacidade funcional, na força muscular, no sono, na qualidade de vida e no equilíbrio, diminuição da fadiga, entre outros.

Fonte: elaboração própria.

Foram considerados estudos publicados entre 2017 e 2022, nas seguintes bases de dados/repositórios eletrônicos: SciELO, PubMed, LILACS, Google Acadêmico e Scopus. Na base de dados consultadas, como busca complementar, foram utilizadas as referências listadas nos estudos encontrados e selecionados para a análise, visando identificar documentos adicionais com possível potencial elegível. A busca foi estruturada pelas palavras-chave encontradas de acordo com os Medical Subject Headings (MeSH) e palavras de texto apresentadas na literatura; as estratégias de busca seguiram as

recomendações da diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados (2012).

Foram incluídos na pesquisa documentos publicados em português, inglês ou espanhol, com publicações veiculadas em periódicos científicos que envolvam pacientes com EM participantes de um programa de exercício físico ou praticantes de exercício físico, concomitantemente com informações referentes aos benefícios do exercício para a patologia. Foram considerados elegíveis estudos que apresentassem como intervenção o exercício físico ou programas voltados para indivíduos com EM, abordando as seguintes atividades desenvolvidas: caminhada, musculação ou fortalecimento muscular, condicionamento aeróbico, flexibilidade, controle postural, estímulo sensorial, equilíbrio, resistência e exercícios multifuncionais. Além disso, as estratégias de intervenção aplicadas, como período, duração e frequência foram. Foram incluídos na pesquisa documentos que abordassem como desfecho ou resultado os benefícios e melhoras na capacidade funcional, motora, cognitiva e diminuição dos sintomas ou na evolução clínica da patologia, promovida pelo exercício.

Como critérios de exclusão, não foram selecionados para esta pesquisa estudos editoriais, cartas aos editores, artigos de revisão, estudos descritivos (relatos de caso e estudos de caso) e estudos duplicados. Foram excluídos estudos que não abordassem o exercício como elemento primário da intervenção para a reabilitação de pacientes com EM.

Seleção dos estudos

Após a busca, os títulos foram importados para a biblioteca do software Endnote Web. Nessa etapa, foram removidas as referências duplicadas, realizando-se essa tarefa tanto por meio das funções do gerenciador de referências quanto manualmente. Em seguida, os títulos que apresentavam potencial para a inclusão na revisão foram organizados em outra biblioteca e avaliados de forma independente por dois avaliadores. Esse processo envolveu duas fases: 1) a leitura dos títulos e dos resumos; 2) a leitura completa dos documentos. Durante ambas as fases, cada avaliador teve acesso individual a todos os artigos encontrados e, em uma reunião de consenso, determinaram quais estudos tinham potencial elegível para a revisão. Em caso de discordância, um terceiro avaliador foi consultado para chegar a um consenso.

Extração dos dados

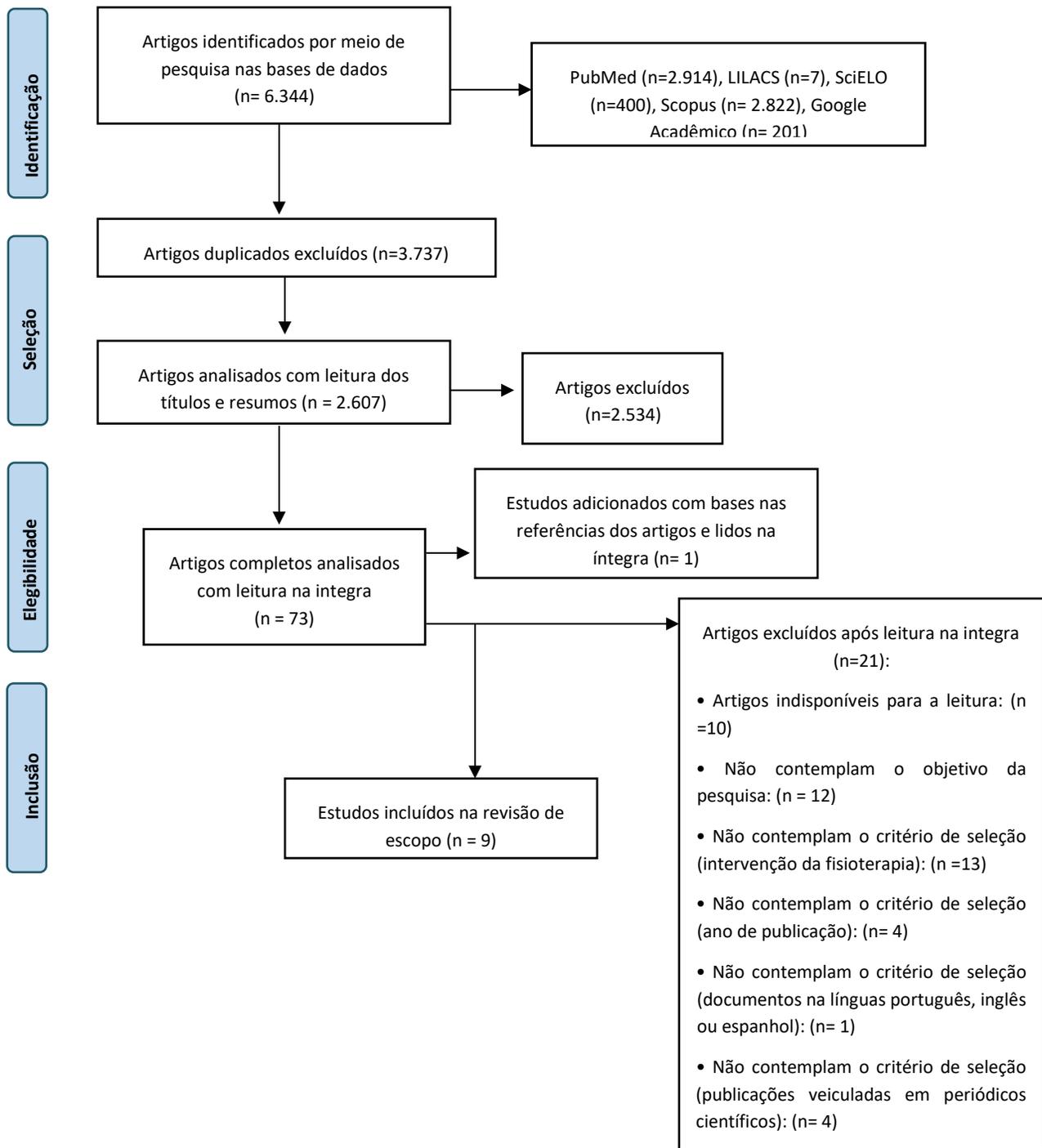
O processo de extração dos dados foi realizado por um avaliador e revisado por outro, com reuniões de consenso para possíveis discordâncias. Foi empregado um instrumento de extração, com objetivo de auxiliar na descrição das informações dos artigos originais, que contemplaram informações relativas à pesquisa, como 1) autores e ano de publicação; 2) nome do projeto/intervenção; 3) tipo de

estudo; 4) tamanho da amostra dos participantes; 5) estratégias de intervenção (atividades desenvolvidas, período, duração e frequência); 6) desfechos: benefício da atividade física para a EM.

Resultados

No que envolve os resultados, foram identificados, nas bases de dados, pela estratégia de busca, 6.344 artigos; destes, foram excluídos 3.737 artigos duplicados. Assim, selecionamos para a leitura os títulos e os resumos de 2.607 estudos e, posteriormente, foram excluídos 2.534, por não cumprirem os critérios da estratégia PICO. Finalmente, foram lidos 73 artigos na íntegra com 1 adicional baseado nas referências, dos quais 65 foram excluídos. Ao final, obteve-se o total de 9 estudos selecionados nesta revisão (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos



Contexto e características das publicações

Dos nove documentos selecionados, destacaram-se artigos de estudo randomizado controlado (Tabela 2). Destes estudos, dois foram identificados com intervenções voltadas para o treinamento de resistência (22,2%), seguido de dois de treinamento combinado (exercícios aeróbicos e de resistência) (22,2%) e um de treinamento combinado de força e dupla tarefas cognitivo-motoras (11,2%), assim como um com intervenção voltada para exercício multimodal (11,1%), um exercício aeróbico (11,1%), um treinamento de força máxima (11,1%) e um HIIT de curto prazo (11,1%), sendo publicados entre 2017 e 2022 (Tabela 2).

Tabela 2. Caracterização das publicações segundo autoria, ano, título, tipo de estudo e objetivos

Nº	AUTORIA	TÍTULO	TIPO	OBJETIVO
1	Abbaspoor et al. (2020)	O efeito do treinamento funcional combinado no BDNF, IGF-1 e sua associação com a aptidão física relacionada à saúde em mulheres com esclerose múltipla	-	Avaliar o efeito de oito semanas de Treinamento Funcional Combinado (TFC) sobre os níveis séricos de BDNF e IGF-1 em mulheres com EM.
2	Aidar et al. (2018)	Efeitos do treinamento resistido na condição física de pessoas com esclerose múltipla	-	Avaliar o efeito do treinamento resistido na capacidade funcional de pessoas com EM.
3	Al-Sharmanet al. (2019)	Os efeitos do exercício aeróbico nas medidas de qualidade do sono e biomarcadores relacionados ao sono em indivíduos com esclerose múltipla: um estudo piloto randomizado controlado	Estudo-piloto randomizado controlado	Explorar os efeitos de seis semanas de exercícios aeróbicos de intensidade moderada nas características do sono e biomarcadores relacionados ao sono especificamente serotonina, melatonina e cortisol em pessoas com EM.
4	Andreu-Caravaca et al. (2021)	10 semanas de treinamento de resistência melhora a qualidade do sono e o controle autonômico cardíaco em pessoas com esclerose múltipla	Ensaio clínico randomizado	Examinar os efeitos agudos e crônicos de 10 semanas de treinamento de resistência progressiva em qualidade do sono e variabilidade da frequência cardíaca do sono em pessoas com EM.
5	Banitalebi et al. (2020)	O exercício melhora as neurotrofinas na esclerose múltipla independente do estado de deficiência	Randomizado controlado	Investigar o efeito de um programa de exercício multimodal supervisionado de 12 semanas (3 sessões por semana) sobre os níveis de fatores neurotróficos.

6	Faramarzi et al. (2020)	Efeito do treinamento físico combinado sobre pentraxinas e citocinas pró-inflamatórias em pessoas com esclerose múltipla em função do estado de incapacidade	Randomizado controlado	Investigar o efeito do treinamento físico combinado sobre pentraxinas e citocinas pró-inflamatórias em pessoas com EM em função do estado de incapacidade.
7	Gomez-Illan et al. (2020)	Efeitos do treinamento de força máxima sobre fadiga percebida e mobilidade funcional em pessoas com Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente	-	Avaliar os efeitos do TFM na fadiga percebida e na mobilidade funcional em pacientes com EM.
8	Gutiérrez-Cruz et al. (2020)	Efeito de um programa combinado de força e dupla tarefas cognitivo-motoras em indivíduos com esclerose múltipla	Randomizado controlado	Investigar os efeitos de um programa de treinamento combinado de 24 semanas baseado em exercícios de força e tarefas cognitivo-motoras realizadas concomitantemente em participantes com EM.
9	Wonnebergere Schmidt (2019)	O treinamento intervalado de alta intensidade melhora a capacidade aeróbica fadiga em pacientes com esclerose múltipla	Estudo de coorte prospectivo monocêntrico, randomizado, simples cego	Determinar os efeitos do HIIT de curto prazo na aptidão aeróbica e fadiga em pacientes com EM.

Fonte: elaboração própria.

BDNF: Fator neurotrófico derivado do cérebro; IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; TFM: Treinamento de Força Máxima; TFC: Treinamento Físico Combinado; HIIT: Treinamento Intervalado de Alta Intensidade.

Estratégia de intervenção e população de estudo

Nas abordagens de intervenções realizadas, foi identificada, em cinco estudos a utilização de aparelhos de musculação convencionais e exercícios tradicionais realizados na academia (Aidar et al., 2018; Al-Sharman et al., 2019; Andreu-Caravaca et al., 2022; Gutiérrez-Cruz et al., 2020). Entre as intervenções, foi possível identificar: 1) quatro estudos que realizaram, em seu protocolo de treinamento, os exercícios de resistência (Aidar et al., 2018; Andreu-Caravaca et al., 2021), de força estática e dinâmica, usando o corpo como carga, e de banda elástica (Abbaspoor et al., 2020; Gutiérrez-Cruz et al., 2020); 2) dois estudos que realizaram, em sua intervenção, alongamento, equilíbrio e pilates (Banitalebi et al., 2020; Faramarzi et al., 2020) e 3) em apenas um estudo, a aplicação do treinamento intervalado de alta intensidade (Wonneberger & Schmidt, 2019) As

intervenções foram realizadas com indivíduos diagnosticados com EM remitante-recorrente (EMRR), seguindo os critérios revisados do McDonalds e de acordo com o estado de deficiência com base na escala EDSS (Expanded Disability Status Scale, ou Escala Expandida do Estado de Incapacidade, conforme Tabela 3.

Tabela 3.

Número da amostra, objetivo e estratégia de intervenção

ESTUDOS	AMOSTRA	OBJETIVO DA INTERVENÇÃO	ESTRATÉGIA DE INTERVENÇÃO
1	20 mulheres, sendo do GI (n=10) e do GC (n=10)	Investigar a eficácia do TFC sobre o BDNF, IGF-1 e sua associação com a aptidão relacionada à saúde em mulheres com EM.	GI — Participou do TFC durante oito semanas (três dias por semana) com exercícios aeróbicos rítmicos, treinamento em suspensão, treinamento com banda elástica e treinamento com peso corporal. GC — Não participou de nenhum programa regular de exercícios.
2	GI (n=11), sendo quatro homens e sete mulheres. GC (n=12), sendo quatro homens e oito mulheres	Avaliar o efeito do treinamento resistido na capacidade funcional de pessoas com EM.	GI — Programa de treinamento resistido 3 vezes por semana durante 12 semanas, com média de 34 sessões totais. No aparelho de agachamento guiado por energia, consistido em máquina de supino, perna horizontal impressa, puxada frontal, quadríceps e glúteos, com progressão do volume de treinamento. GC — Não participou de nenhum tipo de programa de exercício.
3	GI (n=17) GC (n=13)	Explorar os efeitos de seis semanas de exercícios aeróbicos de intensidade moderada nas características do sono e biomarcadores relacionados ao sono especificamente serotonina, melatonina e cortisol em pessoas com EM.	GI — Realizou seis semanas de exercícios aeróbicos de intensidade moderada por 40 minutos usando o step reclinado 250. GC — Realizou um programa de exercícios não aeróbicos em casa, com DVD de exercícios e manual impresso.
4	18 homens	Examinar os efeitos agudos e crônicos de 10 semanas de treinamento resistido progressivo na qualidade do sono e na variabilidade da frequência cardíaca do sono em pessoas EM.	Os participantes realizaram um treinamento resistido progressivo supervisionado durante 10 semanas (três vezes por semana). Exercícios realizados em aparelhos de musculação convencionais — sendo cinco minutos em bicicleta, mobilidade de membros inferiores e cinco repetições a 40% 1-RM em cada máquina.
5	94 mulheres, sendo GI (n=47) e GC (n=47)	Investigar o efeito de um programa de exercício multimodal supervisionado de 12 semanas (três sessões por	GI — realizaram-se 12 semanas de exercício combinado supervisionado, três sessões por semana, e cada sessão durou aproximadamente 100 minutos. O

		semana) sobre os níveis de fatores neurotróficos.	protocolo de treinamento físico consistiu em exercícios de alongamento, equilíbrio, pilates e resistência. GC — Não realizou nenhum programa regular de exercícios.
6	94 participantes, sendo GI (n=47) e GC (n=47)	Investigar o efeito do TFC sobre pentraxinas e citocinas pró-inflamatórias em pessoas com EM em função do estado de incapacidade.	GI — treinamento físico consistiu em três sessões por semana durante 12 semanas de exercícios combinados. As sessões consistiam em alongamento, equilíbrio, pilates e exercícios de resistência. GC — pacientes da lista de espera, os participantes receberam o programa de exercícios após a conclusão da intervenção do estudo e a coleta de dados.
7	GI (n=13) e GC (n=13)	Avaliar os efeitos de treinamento de força máxima na fadiga percebida e mobilidade funcional em pacientes com EM.	GI — completaram oito semanas com cargas elevadas, avaliando o destreinamento após 10 semanas. GC — Não participou de nenhum programa de exercício físico durante o estudo.
8	31 participantes (14 homens e 17 mulheres), sendo GI (n=17) e GC (n=14)	Investigar os efeitos de um programa de treinamento combinado de 24 semanas baseado em exercícios de força e tarefas cognitivo-motoras.	GI — completou três sessões semanais de treinamento durante 24 semanas. GC — seguiu sua vida normal de atividades de vida diárias.
9	40 participantes (31 mulheres e nove homens)	Determinar os efeitos do HIIT de curto prazo na aptidão aeróbica e na fadiga em pacientes com EM.	Durante oito semanas, os participantes se exercitaram três vezes por semana durante 30 minutos de acordo com dois protocolos diferentes (HIIT versus treinamento de resistência moderada). As medições foram feitas no início e após oito semanas de treinamento.

Fonte: elaboração própria.

GI: grupo intervenção; GC: grupo controle; EM: esclerose múltipla; BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; TFC: treinamento físico combinado; HIIT: treinamento intervalado de alta intensidade

Nos estudos voltados para os efeitos do exercício nos níveis séricos (BDNF e IGF-1), fatores neurotróficos e citocinas pró-inflamatórias em indivíduos com EM foram encontrados o treinamento físico combinado (TFC) e o programa de exercícios multimodal com intervenções voltadas para

exercícios tradicionais em equipamentos de musculação. Abbaspoor (2020) realizou como intervenção o TFC baseado em treinamento aeróbico e de resistência durante oito semanas com três sessões por semana. O treinamento aeróbico foi realizado associado com movimentos rítmicos incluindo *step touch*, marcha, baby mambo e outros exercícios com intensidade de 55 a 70% da frequência cardíaca máxima do indivíduo. A duração da sessão na 1ª e 2ª semana foi de 15 minutos, após a 3ª a 8ª semana aumentou-se para 20 minutos. Já no treinamento de resistência, utilizaram-se a banda elástica e o treinamento de peso corporal, com uma série nas quatro primeiras semanas e duas séries nas quatro últimas. Como monitoramento, foi utilizado no treinamento aeróbico o monitor de frequência cardíaca, já, no treinamento de resistência, a intensidade foi avaliada pela escala de percepção de força — a Escala de Borg — sendo que, na 1ª a 4ª semana, os exercícios foram realizados com uma intensidade de leve a moderada e, na 5ª a 8ª semana, moderada a grave. Faramazi (2020) realizou como intervenção baseada em exercícios de alongamento, equilíbrio, pilates e de resistência com três sessões por 12 semanas. Como aquecimento, foi realizada a caminhada e o ciclismo em baixa intensidade por cerca de 10 minutos. Em seguida, na parte principal, o protocolo de intervenção incluiu exercícios de resistência, equilíbrio, resistência progressiva e pilates. Para o desaquecimento, foram realizados alongamento geral e facilitação neuromuscular propioceptiva. Quanto a Banitalebi (2020), com intervenção voltada para o programa de exercícios multimodal baseado em um protocolo de treinamento de exercícios de alongamento, equilíbrio, pilates e resistência durante 12 semanas com três sessões por semana. No treinamento de resistência, foi realizado exercícios de resistência, como por exemplo, rosca bíceps, extensão de tríceps, agachamento, entre outros, com duas séries de 10 repetições de 40-70% 1RM; além disso, exercício de resistência, como corrida ou bicicleta com 50-70% da frequência cardíaca máxima durante 20 minutos. Já, no treinamento de equilíbrio estático e pilates, foi realizado com duração de 15 minutos nos três grupos de intervenção.

Nos estudos com desfechos voltados para o efeito do exercício na capacidade motora em indivíduos com EM, foram encontrados estudos com intervenções voltadas para o treinamento de resistência, TFC e treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT). No estudo de Aidar (2018), foi aplicado como intervenção o treinamento de resistência com duração 12 semanas com a amostra dividida em dois grupos distribuídos de acordo com as pontuações semelhantes de EDSS. Como aquecimento, foi realizada uma caminhada de 10-15 minutos seguida de 45 a 60 minutos com 120 de descanso entre as séries do treinamento de resistência com o multiaparelho de agachamento guiado por força, que comporta oito estações, das quais supino máquina, abdominal, *pulldown* frontal, quadríceps, glúteos, perna horizontal *press* e máquina de *press* militar, com progressão das cargas durante os meses de intervenção.

De Gutiérrez-Cruz (2020) realizou três sessões de programa de treinamento combinado baseado em exercícios de força e tarefas cognitivo-motoras por 24 semanas. Para o aquecimento, foram realizados cinco minutos de caminhada e exercícios de mobilidade articular; já para o desaquecimento, cinco minutos de alongamento. O programa de treinamento combinado foi estruturado em quatro séries de 10 minutos trabalhando a resistência dinâmica geral, a força dinâmica contra resistência, a caminhada dupla e/ou a corrida e dupla tarefa em placas instáveis. No estudo de Gomez-Illan (2020), realizou-

se um treinamento físico combinado com desenvolvimento de ombros com halteres, flexão de tríceps cabo e dentre outros exercícios, com 3 sessões durante 8 semanas. Com o objetivo de garantir a realização correta dos exercícios de força, os participantes passaram por um período de treino de adaptação de quatro semanas durante três vezes por semana. Para o aquecimento, foram realizados cinco minutos de exercícios cardiovasculares: na esteira, na bicicleta estática ou caminhada; foram realizados como desaquecimento exercícios de alongamento. No estudo de Wonneberge (2019), como intervenção aplicou-se o HIIT realizado três vezes por semana, por oito semanas em uma bicicleta ergométrica. A amostra foi distribuída em dois grupos de intervenção, não havendo grupo controle neste estudo. O grupo I exercitou-se com treinamento moderado e constante de 50% da saída de potência de pico, enquanto o grupo II com treinamento intensivo intercalando entre aquecimento e resfriamento de 7,5 minutos de aquecimento até 40-50% da saída de potência de pico.

Quando se trata de intervenções voltadas à avaliação do efeito do exercício na qualidade do sono e nos biomarcadores relacionados ao sono (serotonina, melatonina e cortisol) em indivíduos com EM, foi possível encontrar o treinamento aeróbico e o treinamento de resistência. No estudo de Sharmanet (2019), foi realizado um treinamento aeróbico utilizando o degrau reclinado por máquina (StepOne-SCIFIT) durante seis semanas. Nas três primeiras semanas, os participantes se exercitaram a 50-59% da frequência cardíaca e 60-69% na última semana. De acordo com Andreu-Caravaca (2021), foi aplicado um treinamento de resistência com aparelhos de musculação convencionais três vezes por semana. O programa de treinamento consistiu em um aquecimento de cinco minutos com bicicleta e mobilidade de MMII e cinco repetições a 40% 1-RM em cada máquina; após isso, foram aplicados quatro exercícios de MMII — panturrilha, *leg press*, extensão de perna, extensão de quadril, entre outros.

Protocolo de avaliação

Para as intervenções voltadas para os benefícios neurofisiológicos e bioquímicos, os estudos de Abaspoor (2020), Benitalebi (2020) e Faramazi (2020) utilizaram a amostragem de sangue e análise bioquímica. Já como medidas funcionais, Abaspoor (2020) utilizou o teste de condicionamento físico relacionado à saúde, teste de caminhada de dois minutos, caminhada cronometrada de 10 metros e teste de força muscular, enquanto Benitalebi (2020) utilizou o índice de custo fisiológico e estimou o custo energético da caminhada e consumo máximo de oxigênio (Vo_{2pico}) e Faramazi (2020) utilizou a composição do corpo pelo índice de massa corporal e testes de capacidade funcional.

Para as intervenções voltadas para benefícios físicos e motores, o estudo de Aidar (2018) utilizou como protocolo de avaliação a caminhada cronometrada de 7,62 metros, o teste de equilíbrio e a escala de percepção de esforço. Gutiérrez-Cruz (2020) utilizou a resistência estática através da plataforma de força, o teste de Sentar-para-Levantar (STS), a estabilometria e a análise da marcha. No estudo de Gomez-Illan (2020), como protocolo de avaliação, foram usadas medições de força isocinética e isométrica, assim como a Fatigue Severity Scale (FSS). Wonneberge e Schmidt (2019)

utilizaram o teste de rampa (teste de VO₂pico), a FSS e a Timed 25-Foot Walk Test (T25-FW), que avaliam a marcha e a velocidade de caminhada.

Quando se fala em intervenções voltadas para a qualidade do sono, o estudo de Al-Sharmanet (2019) mostra como protocolo de avaliação a coleta de amostra de sangue para a medição de cortisol, melatonina e serotonina, e a qualidade do sono de Pittsburgh Índice 167 (PSQI) e Índice de Gravidade da Insônia (ISI) para avaliar subjetivamente o sono. Andreu-Caravaca (2021) utilizou o sistema de monitoramento de atividade Actiwatch wGT3X-BT para avaliar a qualidade actigráfica do sono e o Diário do Sono de Karolinska para avaliar a qualidade subjetiva do sono, além disso foi usado um sensor de frequência cardíaca Polar H7 para analisar as adaptações crônicas da variabilidade da frequência cardíaca.

Desfechos avaliados

Prevalecem entre as intervenções apresentadas nos estudos, aquelas voltadas a exercícios tradicionais em equipamentos de musculação. Entre os estudos, também foi possível observar aqueles com o objetivo de analisar a qualidade do sono, a diminuição da fadiga e a capacidade funcional de pacientes com EM, após a realização de protocolos de exercício físico após a realização de protocolos de exercício físico, conforme mostra a Tabela 4.

Tabela 4.

Principais desfechos e resultados da intervenção.

ESTUDOS	PRINCIPAIS DESFECHOS AVALIADOS	PRINCIPAL RESULTADO SOBRE A INTERVENÇÃO
1	Não houve diferença significativa no nível de BDNF entre o GI e GC. Em contraste, IGF1, velocidade de caminhada e força da mão direita e esquerda aumentaram significativamente no GI com TFC em comparação com o GC e uma correlação significativa e positiva entre o IGF-1 e alguns componentes da aptidão.	Os achados indicaram que a o TFC pode ser um modo de treinamento útil na reabilitação de mulheres com EM, melhorando o nível de IGF-1 que é um agente neuroprotetor na EM.
2	No início do estudo, não houve diferenças entre o GI e o GC na função dos membros inferiores. Entretanto, após as 12 semanas de treinamento resistido, foram encontradas diferenças significativas entre o GI e o GC no teste TUG, Timed 7,62 Metros Walk, Sit-to-stand e Equilíbrio.	Os resultados deste estudo indicam que esse tipo de treinamento pode melhorar a força muscular e a capacidade funcional em pacientes com EM.
3	As pessoas com EM que participaram de um exercício aeróbico de intensidade moderada experimentaram melhorias significativas (P <0,05) no PSQI, ISI e vários parâmetros objetivos do sono medidos com actigrafia. Apenas os níveis de serotonina aumentaram	O exercício pode ser um método não farmacológico, barato e seguro para melhorar a qualidade do sono em pessoas com EM. A melhora no nível de serotonina devido ao exercício aeróbico pode explicar um dos mecanismos fisiológicos que conduzem a essas melhoras.

	significativamente durante o período de seis semanas no GI em comparação com o GC.	
4	Qualidade do sono, conforto do sono e a facilidade de dormir foram maiores na noite de descanso na semana 1 versus noite de descanso na semana 10. Além disso, a qualidade do sono actigráfico também melhorou após o programa de treinamento.	O treinamento resistido é um tratamento não farmacológico que tem a capacidade de melhorar a regulação do sistema autonômico e, conseqüentemente, a qualidade do sono em pacientes com EM.
5	O treinamento físico melhorou o BDNF, NT-3 e NT-4/5 níveis. O efeito do exercício no NT-3 foi dependente do estado de deficiência, de modo que os GI com baixa e alta incapacidade teve alterações mais pronunciadas em comparação com outra condição.	O exercício pode estimular a produção e secreção neurotrófica, e isso geralmente não é influenciado pelo estado de invalidez. O treinamento físico pode ser um adjuvante para a terapia modificadora da doença entre pessoas com EM, e seu efeito não pode ser moderado pelo status de deficiência.
6	O TFC diminuiu significativamente a PCR-hs ($p = 0,029$) e IL-6 ($p = 0,001$) e aumentou PTX-3 ($p = 0,001$) e IFN- γ ($p = 0,001$), mas não houve alteração significativa em dímero D de fibrina ($p = 0,876$) em comparação com o controle, e esses efeitos foram independentes do estado de incapacidade. Foi observado um melhor desempenho no TUG após o exercício combinado em comparação com controle, e isso também foi independente do status de deficiência.	O exercício pode estimular efeitos anti-inflamatórios na EM, e isso geralmente não é influenciado por estado de deficiência. O treinamento físico pode ser um adjuvante para a terapia modificadora da doença entre pessoas com EM, e tais efeitos podem não ser moderados pelo status de deficiência.
7	O GI melhorou significativamente todas as medidas de força após a intervenção ($\Delta 6,43-29,55\%$; $p < 0,05$) com relação ao GC. O FSS apresentou redução significativa (59,97%, $dg = 5,41$, grande). O GI também reduziu a tempo de TUG (19,69%; $dg = 0,93$, grande) em relação ao grupo controle. Melhorias causadas pela intervenção não permaneceu após 10 semanas de acompanhamento, com diminuição do desempenho de força a partir de 4,40% a 13,86% ($dg = 0,24-0,56$, pequeno a moderado), 112,08% no FSS ($dg = -3,88$, grande) e 16,93% em TUG ($dg = -1,07$, grande).	O programa treinamento de força máxima (até 90% 1RM) parece ser uma forma viável e útil obter melhorias clinicamente relevantes nos sintomas de fadiga percebida e na mobilidade funcional. Ainda assim, as melhorias dos sintomas diminuem após um período de destreinamento de 10 semanas.
8	O programa de treinamento de 24 semanas para múltiplos pacientes com esclerose melhorou seu pico de força estática em 11% ($p < 0,05$), sua taxa de desenvolvimento de força em 36% ($p < 0,05$), e seu saldo ($p < 0,05$). Desempenho em atividades diárias, como caminhar ou sentado para de pé, melhorou significativamente em participantes de EM.	O Treinamento Combinado de Força e Dupla Tarefas Cognitivo-Motoras foi eficaz na redução dos custos de dupla tarefa de comprimento do passo (48%) e velocidade de caminhada (54%), em comparação para um grupo de controle pareado.

9	<p>A aptidão aeróbica aumentou significativamente no grupo HIIT (pré: 26,7±6.1, pós: 29,7±6,6 ml/min/kg; p<0,04). Não alterações com relação ao FSS e T25FW foram detectadas em ambos os grupos. No entanto, a análise de subgrupos revelou uma diminuição da fadiga em pacientes com fadiga basal elevada (pré: 5,00±0.7, pós: 4,7±1,2; p=0,03).</p>	<p>O HIIT é uma abordagem promissora e eficiente em termos de tempo em indivíduos com EM, levando a uma rápida melhora da aptidão aeróbica.</p>
---	--	---

Fonte: elaboração própria.

GI: grupo intervenção; GC: grupo controle; EM: esclerose múltipla; BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; TUG: teste timed up and go; TFM: treinamento de força máxima; TFC: treinamento físico combinado; HIIT: treinamento combinado de alta intensidade; PSQI: índice de qualidade do sono de Pittsburgh; ISI: índice de gravidade da insônia; NT: neurotrofina; CNTF: fator neurotrófico ciliar; FSS: escala de estado funcional; T25FW: caminhada cronometrada de 25 pés.

Com relação aos desfechos, verificou-se que o treinamento aeróbico, o treinamento funcional combinado e o exercício multimodal podem estimular efeitos anti-inflamatórios na EM (Faramarzi et al., 2020) e melhorar o nível do fator de crescimento semelhante à IGF-1 (Abbaspoor et al., 2020) assim como estimular a produção e a secreção do fator neurotrófico derivado do cérebro (Banitalebi et al., 2020), respectivamente. Além disso, foi possível verificar que o treinamento de força, resistência e treinamento intervalado de alta intensidade proporcionou ganhos na força muscular, na capacidade funcional (Aidar et al., 2018), melhorias nos sintomas de fadiga e na velocidade de caminhada (Gomez-Illan et al., 2020; Wonneberger & Schmidt, 2019).

Destaca-se, entre os estudos, o treinamento de resistência e os exercícios aeróbicos como tratamento não farmacológico com capacidade de promover melhoras na qualidade do sono de pessoas com EM (Al-Sharman et al., 2019; Andreu-Caravaca et al., 2022), em consequência da regulação do sistema autônomo e melhoras no nível de serotonina advindo da prática de exercício.

Discussão

Revisamos a literatura recente sobre os efeitos do exercício na incapacidade física na EM e encontramos 12 estudos com intervenções variando de cinco a 24 semanas, com grupo único e grupo controle. Os resultados apresentados nesses estudos são promissores e demonstraram resultados positivos e satisfatórios, servindo como base para futuras e novas investigações, apresentando os efeitos e os benefícios da prática regular de exercício como tratamento não farmacológico para pacientes com EM.

Podemos observar nesta revisão que os programas de intervenções estão predominantemente voltados a ganhos nos aspectos físicos e motores e pouco a atividades cognitivas e de dupla tarefa. Entre os

estudos, pode-se analisar diferentes protocolos de exercícios com resultados e objetivos semelhantes. Quando se trata de ganhos nos aspectos físicos e motores, observam-se intervenções com aplicações de exercícios de força, apontando resultados positivos para a melhora na força muscular (Aidar et al., 2018; Gomez-Illan et al., 2020; Gutiérrez-Cruz et al., 2020), na capacidade e na mobilidade funcional, no desempenho na caminhada, na aptidão aeróbica e na fadiga (Aidar et al., 2018; Gomez-Illan et al., 2020; Gutiérrez-Cruz et al., 2020; Wonneberger & Schmidt, 2019). Logo, quando se trata de qualidade do sono, Al-Sharmanet (22) e Andreu-Caravaca (23) demonstraram resultados positivos do treinamento de resistência e dos exercícios aeróbicos como tratamento não farmacológico, contribuindo para a qualidade de vida do paciente com EM.

Na prática de exercício, os estudos demonstram exercer efeitos significativos na produção e na secreção de citocinas (proteínas que regulam a resposta imunológica do organismo) e fatores neurotróficos (proteínas que regulam o crescimento e sobrevivência neurônios e estimulam sua regeneração após uma lesão). Nos estudos de Abbaspoor (20), Banitalebi (24) e Faramazi (25), observou-se que o treinamento funcional combinado e exercícios multimodais apresentam efeitos significativos nos níveis de IGF-1 em mulheres com EM e estimula a secreção de neurotróficos como NT-3, NT-4/5 e BDNF, assim como promove melhorias no nível de citocinas com diminuição do PCR-as e IL-6 aumentados, além de elevar IFN- γ e PTX-3. Portanto, diferentemente de Abbaspoor (20) e de outros estudos, o Banitalebi (24) traz em sua pesquisa efeito positivo nos níveis séricos do BDNF e uma das razões para os resultados contraditórios; entre os estudos, podem estar relacionados a intensidade e o volume de exercício aplicado na intervenção e o curto prazo/período de intervenção.

Conclusão

Podemos concluir que o exercício vem se mostrando um meio de tratamento não farmacológico para indivíduos com EM, assentados pelas intervenções e pelos impactos positivos em diferentes aspectos físicos, neurológicos e motores. Ainda, que o exercício não é capaz de prevenir os surtos no indivíduo, porém mostra-se como um importante meio de promover a qualidade de vida e a manutenção da funcionalidade de pacientes com EM.

Contudo, apesar das evoluções nessa área de estudo, no que tange à abordagem da prática de exercício em pacientes com EM, faz-se necessária a realização de novos estudos, dirigidos por profissionais de educação física. Diante disso, vale ressaltar que, devido à variabilidade de tipos de exercícios, de intensidade e volume de treinamento, número da amostra e estado e capacidade funcional, os resultados e os métodos utilizados pelos estudos analisados nesta revisão não devem servir como comparação ou um padrão de treinamento, mas sim como exemplos de diferentes meios de intervenções por exercício como tratamento não farmacológico para indivíduos diagnosticados com EM.

Referencias

- Abbaspoor, E., Zolfaghari, M., Ahmadi, B., & Khodaei, K. (2020). The effect of combined functional training on BDNF, IGF-1, and their association with health-related fitness in the multiple sclerosis women. *Growth Hormone & IGF Research*, 52, 101320. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2020.101320>
- Aidar, F. J., Carneiro, A. L., Costa Moreira, O., Patrocínio de Oliveira, C. E., Garrido, N. D., Machado Reis, V., Rainei, I., Vilaça, J. M., & Gama de Matos, D. (2018). Effects of resistance training on the physical condition of people with multiple sclerosis. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 58(7-8), 1127-1134. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.17.07621-6>
- Andreu-Caravaca, L., Ramos-Campo, D. J., Chung, L. H., & Rubio-Arias, J. Á. (2021). Dosage and effectiveness of aerobic training on cardiorespiratory fitness, functional capacity, balance, and fatigue in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 102(9), 1826-1839. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.01.078>
- Banitalebi, E., Ghahfarrokhi, M. M., Negaresh, R., Kazemi, A., Faramarzi, M., Motl, R. W., & Zimmer, P. (2020). Exercise improves neurotrophins in multiple sclerosis independent of disability status. *Multiple sclerosis and related disorders*, 43, 102143. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102143>
- Barros Cabreira, L. M., & Lourenço Cecchini, A. (2016). Imunopatologia da Esclerose Múltipla. *Biosaúde*, 8(2). <https://ojs.uel.br/revistas/uel/index.php/biosaude/article/view/125-144>
- Cameron, M. H., & Nilsagard, Y. (2018). Balance, gait, and falls in multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology*, 159, 237-250. <https://doi-org.ez2.periodicos.capes.gov.br/10.1016/B978-0-444-63916-5.00015-X>
- Cassiano, D. P., dos Santos, A. H. R., de Christo Esteves, D., de Araújo, G. N., Cavalcanti, I. C., de Rossi, M., ... & de Oliveira Souza, R. (2020). Estudo epidemiológico sobre internações por esclerose múltipla no brasil comparando sexo, faixa etária e região entre janeiro de 2008 a junho de 2019. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(6), 19850-19861. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n6-359>
- Cordeiro, A. M., Oliveira, G. M. D., Rentería, J. M., & Guimarães, C. A. (2007). Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Revista do colégio brasileiro de cirurgiões*, 34, 428-431. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912007000600012>
- Da Encarnação, M. M. E. (2020). *O declínio cognitivo na esclerose múltipla surto-remissão* (tese de doutorado). Universidade do Algarve.
- Faramarzi, M., Banitalebi, E., Raisi, Z., Samieyan, M., Saberi, Z., Mardaniyan Ghahfarrokhi, M., Negaresh, R., & Motl, R. W. (2020). Effect of combined exercise training on pentraxins and pro-inflammatory cytokines in people with multiple sclerosis as a function of disability status. *Cytokine*, 134, 155196. <https://doi-org.ez2.periodicos.capes.gov.br/10.1016/j.cyto.2020.155196>
- Ferreira, M. L. (2010). Cognitive deficits in multiple sclerosis: A systematic review. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 68(4), 632-641. <https://doi-org.ez2.periodicos.capes.gov.br/10.1590/s0004-282x2010000400029>
- Garcia, J. F., de Sousa, L., Gonçalves, A. F., Rama, L. M. P. L., & Ferreira, J. P. (2016). Benefício do exercício físico para aumento de força em pacientes com esclerose múltipla: revisão sistemática com meta-análise. *Revista Mineira de Educação Física*, 24(2), 7-16. <https://periodicos.ufv.br/revminef/issue/view/360>
- Gomez-Illan, R., Reina, R., Barbado, D., Sabido, R., Moreno-Navarro, P., & Roldan, A. (2020). Effects of maximal strength training on perceived-fatigue and functional mobility in persons with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Medicina*, 56(12), 718. <https://doi-org.ez2.periodicos.capes.gov.br/10.3390/medicina56120718>

- Gutiérrez-Cruz, C., Rojas-Ruiz, F. J., De la Cruz-Márquez, J. C., & Gutiérrez-Dávila, M. (2020). Effect of a combined program of strength and dual cognitive-motor tasks in multiple sclerosis subjects. *International journal of environmental research and public health*, 17(17), 6397. <https://doi-org.ez2.periodicos.capes.gov.br/10.3390/ijerph17176397>
- 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.ez2.periodicos.capes.gov.br/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>
- Jacquin-Courtois, S., Azouvi, P., & Pérennou, D. (2020). Multiple sclerosis: A special issue in the Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 63(2), 91-92. <https://doi-org.ez2.periodicos.capes.gov.br/10.1016/j.rehab.2020.03.001>
- Marques, N. I., & Perin, M. (2021). Prevalência da esclerose múltipla na região Sul: um estudo epidemiológico. *Revista UNINGÁ*, 57(s1). <https://doi.org/10.46311/2318-0579.57.eUJ3843>
- Messias, E., & Brandão, G. (2022). *Depressão um fator contribuinte para a redução da qualidade de vida em pessoas com esclerose múltipla: revisão de literatura*. <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/26244>
- Mortazavi, M., Hizarci, Ö., Gerdes, L. A., Havla, J., Kümpfel, T., Hohlfeld, R., Stöcklein, S., Keeser, D., & Ertl-Wagner, B. (2021). Multiple sclerosis and subclinical neuropathology in healthy individuals with familial risk: A scoping review of MRI studies. *NeuroImage Clinical*, 31, 102734. <https://doi-org.ez2.periodicos.capes.gov.br/10.1016/j.nicl.2021.102734>
- Page, MJ, McKenzie, JE, Bossuyt, PM, Boutron, I., Hoffmann, TC, Mulrow, CD, ... & Moher, D. (2023). A declaração PRISMA 2020: diretrizes atualizadas para relatar revisões sistemáticas. *Revista Pan-Americana de Saúde Pública*, 46, e112. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.112>
- Pimenta, C., Correia, A., Alves, M., & Virella, D. (2017). Effects of oculomotor and gaze stability exercises on balance after stroke: Clinical trial protocol. *Porto biomedical journal*, 2(3), 76–80. <https://doi-org.ez2.periodicos.capes.gov.br/10.1016/j.pbj.2017.01.003>
- Oliveira, E. M. L. de, & Souza, N. A. de. (1998). Esclerose Múltipla. *Revista Neurociências*, 6(3), 114-118. <https://doi.org/10.34024/rnc.1998.v6.10324>
- Razazian, N., Kazemini, M., Moayedi, H., Daneshkhah, A., Shohaimi, S., Mohammadi, M., Jalali, R., & Salari, N. (2020). The impact of physical exercise on the fatigue symptoms in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC neurology*, 20(1), 93. <https://doi-org.ez2.periodicos.capes.gov.br/10.1186/s12883-020-01654-y>
- Resende, C. R. A. (2017). *Influência de um programa de atividade física na aptidão física, fadiga e qualidade de vida de pessoas com esclerose múltipla (dissertação de mestrado)*. Universidade do Porto. <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/111323>
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. (2012). *Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados*. Ministério da Saúde. <http://digital.bibliotecaori.org.br/handle/forl/412>
- Silva, G. G., & Caires, C. R. (2021). Esclerose múltipla. *Revista Científica*, 1(1). <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/revista-cientifica/issue/view/34>
- Taveira, F. M., Braz, N. F., Comini-Frota, E. R., Teixeira, A. L., & Domingues, R. B. (2019). Incapacidade como determinante da fadiga em pacientes com EM. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 77, 248-253. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190035>
- Wonneberger, M., & Schmidt, S. (2019). High-intensity interval ergometer training improves aerobic capacity and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Sport Sciences for Health*, 15. 10.1007/s11332-019-00545-1. <https://doi.org/10.1007/s11332-019-00545-1>