

## UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA SOBRE A FISIOPATOLOGIA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A NARRATIVE LITERATURE REVIEW ON THE PATHOPHYSIOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS

UNA REVISIÓN NARRATIVA DE LITERATURA SOBRE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLA

Ana Clara Moreira de Souza<sup>1</sup>

Leonardo Pereira Levada<sup>2</sup>

Camila Trindade de Abreu<sup>3</sup>

Gustavo Coelho Tafuri Mota<sup>4</sup>

Pabline Stefany Vieira Mota<sup>5</sup>

Isabella de Almeida Nascimento<sup>6</sup>

Ítalo Dias Bonfim<sup>7</sup>

Bhav Babani<sup>8</sup>

Vitor Lopes<sup>9</sup>

Lucas Macedo Manhães de Souza<sup>10</sup>

Jamylí Assef Nunes Poggiali Gasparoni<sup>11</sup>

Maria Victoria Dantas Barros<sup>12</sup>

José Ribamar Martins Neto<sup>13</sup>

Getulio Antônio de Freitas Filho<sup>14</sup>

**RESUMO:** A esclerose múltipla (EM) é uma doença complexa e multifatorial que afeta o sistema nervoso central, caracterizada por inflamação, desmielinização e neurodegeneração. A patogênese envolve a ativação de células imunes autorreativas, incluindo CD8+, CD4+ Th1 e células Th17, e o papel significativo das células B, particularmente relacionadas ao vírus Epstein-Barr. Além disso, fatores ambientais como infecção por EBV, deficiência de vitamina D, obesidade e tabagismo contribuem para a EM. O estresse oxidativo, disfunção no metabolismo do ferro e o microbioma intestinal também desempenham papéis cruciais na fisiopatologia. A diversidade nos subtipos da EM influencia o prognóstico e as decisões de tratamento. Novas terapias, incluindo aquelas que visam o microbioma e o metabolismo do ferro, apresentam potencial promissor, alterando a visão tradicional da doença e fornecendo esperança para o tratamento eficaz. Contudo, questões como a relação entre EM e distúrbios neuropsiquiátricos e estratégias terapêuticas precisam de estudos mais aprofundados para avançar no entendimento e manejo dessa doença incapacitante.

**Palavras-chave:** Esclerose múltipla. Microbioma Gastrointestinal. Sistema Nervoso Central.

<sup>1</sup>Discente de Medicina, Centro Universitário Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC).

<sup>2</sup>Discente de Medicina, Centro Universitário Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC).

<sup>3</sup>Discente de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

<sup>4</sup>Discente de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

<sup>5</sup>Discente de Medicina, Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM).

<sup>6</sup>Discente de Medicina, Universidade Federal do Piauí (UFPI).

<sup>7</sup>Discente de Medicina, Universidade Tiradentes (UNIT).

<sup>8</sup>Discente de Medicina, Universidade Federal do Amazonas (UFAM).

<sup>9</sup>Discente de Medicina, Universidade Federal do Amazonas (UFAM).

<sup>10</sup> Discente de Medicina, Universidade Nilton Lins.

<sup>11</sup> Discente de Medicina, Centro Universitário Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC).

<sup>12</sup>Discente de Medicina, Universidade Tiradentes (UNIT).

<sup>13</sup>Discente de Medicina, Universidade Federal do Amazonas (UFAM).

<sup>14</sup>Mestre em Engenharia Biomédica e Doutorando em Ciências da Saúde.

Universidade do Vale do Paraíba - UNIVAP / Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC.

**ABSTRACT:** Multiple sclerosis (MS) is a complex and multifactorial disease that affects the central nervous system, characterized by inflammation, demyelination, and neurodegeneration. The pathogenesis involves the activation of self-reactive immune cells, including CD8+, CD4+ Th1, and Th17 cells, and the significant role of B cells, particularly related to the Epstein-Barr virus. Additionally, environmental factors such as EBV infection, vitamin D deficiency, obesity, and smoking contribute to MS. Oxidative stress, dysfunction in iron metabolism, and the intestinal microbiome also play crucial roles in the pathophysiology. The diversity in MS subtypes influences prognosis and treatment decisions. New therapies, including those targeting the microbiome and iron metabolism, show promising potential, challenging the traditional view of the disease and providing hope for effective treatment. However, issues such as the relationship between MS and neuropsychiatric disorders and therapeutic strategies require further in-depth studies to advance the understanding and management of this disabling disease.

**Keywords:** Multiple sclerosis. Gastrointestinal microbiome. Central Nervous System.

**RESUMEN:** La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad compleja y multifactorial que afecta el sistema nervioso central, caracterizada por inflamación, desmielinización y neurodegeneración. La patogénesis implica la activación de células inmunológicas autorreactivas, incluidas las células CD8+, CD4+ Th1 y Th17, y el papel significativo de las células B, particularmente relacionadas con el virus de Epstein-Barr. Además, factores ambientales como la infección por el EBV, la deficiencia de vitamina D, la obesidad y el tabaquismo contribuyen a la EM. El estrés oxidativo, la disfunción en el metabolismo del hierro y el microbioma intestinal también desempeñan roles cruciales en la fisiopatología. La diversidad en los subtipos de EM influye en el pronóstico y las decisiones de tratamiento. Nuevas terapias, incluidas aquellas que se dirigen al microbioma y al metabolismo del hierro, muestran un potencial prometedor, desafiando la visión tradicional de la enfermedad y brindando esperanza para un tratamiento efectivo. Sin embargo, cuestiones como la relación entre la EM y los trastornos neuropsiquiátricos y las estrategias terapéuticas requieren estudios más profundos para avanzar en la comprensión y el manejo de esta enfermedad incapacitante.

**Palabras clave:** Esclerosis múltiple. Microbioma gastrointestinal. Sistema Nervioso Central.

## 1 INTRODUÇÃO

A EM é a doença incapacitante não traumática mais comum que afeta adultos jovens. Há uma incidência e prevalência crescentes de EM tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento, cuja causa subjacente permanece incerta. A EM é uma doença complexa; muitos genes aumentam modestamente a susceptibilidade a doenças, além de vários fatores ambientais bem definidos, em particular a exposição à vitamina D ou à luz ultravioleta B, infecção pelo vírus Epstein-Barr, obesidade e tabagismo (DOBSON; GIOVANNONI, 2018).

Esta condição patológica afeta mais as mulheres do que os homens (proporção sexual 2,5:1) e a prevalência varia de acordo com a área geográfica, variando de 120 por 100.000 indivíduos. A etiologia da EM permanece obscura, porém pode ser considerada uma doença

multifatorial e inclui uma predisposição genética combinada com influências ambientais (GHASEMI; RAZAVI; NIKZAD, 2017).

A EM tem sido historicamente classificada como uma doença autoimune mediada por células T específicas de órgãos. No entanto, o sucesso das terapias direcionadas às células B desafia o dogma autoimune padrão das células T. É tradicionalmente vista como uma doença em dois estágios, com inflamação precoce responsável pela doença remitente-recorrente e neurodegeneração tardia causando progressão não recidivante, ou seja, EM progressiva secundária e primária (DOBSON; GIOVANNONI, 2018).

Os subtipos de EM são considerados importantes não apenas para o prognóstico, mas também para as decisões de tratamento e incluem: EM recorrente-remitente (EMRR), EM progressiva primária (EMPP), EM progressiva secundária (EMSP) e EM recorrente progressiva (EMPR). A EMRR é o subtipo mais comum (aproximadamente 87%), caracterizado por ataques agudos imprevisíveis seguidos de períodos de remissão. Durante a EMRR, ocorrem ataques inflamatórios na mielina e nas fibras nervosas. As células imunes ativadas causam lesões no SNC que geram sintomas de deficiência visual, formigamento e dormência, crises episódicas de fadiga, distúrbios do sistema intestinal e urinário, espasticidade e comprometimento do aprendizado e da memória. Aproximadamente 10-15% dos pacientes com EM são diagnosticados com EMPP, que afeta amplamente os nervos da medula espinhal. Pacientes com EMPP tendem a ter menos lesões cerebrais. Os sintomas induzidos incluem problemas de caminhada, fraqueza, rigidez e problemas de equilíbrio. Quase 65% dos pacientes com EMRR desenvolverão posteriormente EMSP, que é considerada a segunda fase desta doença. Muitos indivíduos apresentam aumento de fraqueza, distúrbios do sistema intestinal e urinário, fadiga, rigidez, distúrbios mentais e comprometimento psicológico. Finalmente, a PRMS é o tipo menos comum de EM que ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes e está associada a sintomas como dor ocular e visão dupla, juntamente com disfunção dos sistemas sexual, intestinal e urinário, tonturas e depressão. Geralmente a EM é detectada entre as idades de 20 e 40 anos, mas menos de 1% pode ocorrer na infância e aproximadamente 2-10% após os 50 anos de idade (GHASEMI; RAZAVI; NIKZAD, 2017).

O surgimento de terapias biológicas cada vez mais eficazes e uma abordagem activa para o tratamento da EM, em particular o tratamento de um alvo sem atividade evidente da doença (NEDA), estão a mudar o resultado a longo prazo para as pessoas com EM. Ensaios positivos recentes de terapias modificadoras da doença na EM progressiva oferecem àqueles com EM mais avançada a esperança de retardar a progressão da doença, com preservação da

função residual. O fato de os tratamentos parecerem funcionar em múltiplas fases do curso da doença desafia significativamente a visão tradicional de duas fases da história natural da EM (DOBSON; GIOVANNONI, 2018).

## 2 MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em novembro de 2023, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados o seguinte descritor a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Multiple sclerosis” e “Pathophysiology”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Esclerose múltipla” e “Fisiopatologia”. Tais descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

Os critérios de inclusão da pesquisa são descritos a seguir: Revisões Narrativas, Revisões Sistemáticas e Meta-análises, em inglês “Narrative Reviews”, “Systematic Reviews” e “Meta-analyses”, com a possibilidade de uma análise homogênea do estudo; artigos publicados no último ano (2022-2023), com o intuito de se analisar avanços de novos estudos publicados nesse período; que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português ou inglês e que abordassem acerca de novas evidências sobre a fisiopatologia da Esclerose múltipla na população adulta. Foram excluídos artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

Inicialmente na busca, identificou-se 17.058 artigos, mas para garantir uma literatura mais recente, excluímos aqueles publicados antes de 2023, resultando em 284 artigos. Após aplicar os filtros descritos acima na plataforma, obteve-se 75 artigos. O processo exigiu um esforço considerável por parte dos autores, que analisaram minuciosamente títulos e resumos, organizando os artigos selecionados por tópicos. Para assegurar precisão e uma abordagem mais descritiva, excluiu-se a literatura não relevante ao estudo ou que não abordava a EM como tema principal. Dessa forma, apenas 10 dos 75 artigos encontrados foram explorados nesta revisão.

Ademais, vale ressaltar que esta pesquisa dispensou a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo em vista que não aborda e nem realiza pesquisas clínicas em seres humanos e animais. Por conseguinte, asseguram-se os preceitos dos aspectos de direitos autorais dos autores vigentes previstos na lei (BRASIL, 2013).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A EM é uma condição caracterizada pela formação de placas no sistema nervoso central (SNC), resultando em inflamação, desmielinização, dano axonal e perda axonal. Essas placas, localizadas no cérebro e medula espinhal, exibem expressão em todas as formas da EM, revelando heterogeneidade nos padrões imunopatológicos. A doença é considerada autoimune, envolvendo células imunes autorreativas que atravessam a barreira hematoencefálica para atacar o SNC. A falha nos mecanismos de tolerância periférica, relacionada à função prejudicada das células T reguladoras, contribui para a ativação dessas células autorreativas. Subconjuntos de células T, como CD8+, CD4+ Th1 e células Th17, estão implicados, assim como citocinas como interferon-gama, IL-17 e granulócitos-macrófagos (DIGHRIRI et al., 2023).

As células B desempenham um papel significativo na EM, agindo como reservatórios do vírus Epstein-Barr (EBV). Após a infecção pelo EBV, as células B transformam-se em processadoras de antígenos, apresentando antígenos de forma mais eficaz. A expressão aumentada de marcadores de ativação de células B está relacionada à neurodegeneração em pacientes com EM remitente-recorrente. Além disso, as células T CD8+ citotóxicas específicas de latência do EBV desempenham um papel na regulação da infecção, mas durante as exacerbações da EM, seu fenótipo fatigado contribui para o ciclo vicioso da doença. A apresentação de antígenos às células T, a liberação de produtos químicos lesivos aos oligodendrócitos e o envolvimento de microglia e macrófagos na produção de citocinas, glutamato e espécies reativas de oxigênio/nitrogênio também são vias patogênicas adicionais na fisiopatologia da EM (DIGHRIRI et al., 2023).

As meninges em pacientes com EM apresentam infiltrados inflamatórios de células B, contribuindo para a gravidade das lesões corticais, neurodegeneração e comprometimento clínico. A relação entre as células B e o EBV destaca a complexidade dos mecanismos imunológicos envolvidos na EM, com implicações para o entendimento e tratamento da doença (DIGHRIRI et al., 2023).

A EM é predominantemente influenciada por fatores ambientais, como a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), deficiência de vitamina D, obesidade e tabagismo. A infecção por EBV desencadeia uma resposta autoimune, com células B infectadas apresentando antígenos semelhantes à mielina nos gânglios linfáticos. Células B autorreativas e linfócitos T, ao adentrarem o sistema nervoso central (SNC), orquestram ataques imunológicos na patogênese da EM. A vitamina D desempenha um papel crucial,

promovendo o desenvolvimento de linfócitos T reguladores, e a sua deficiência contribui para o aumento de células T autorreativas. Além disso, fatores genéticos, como o alelo HLA-DRB1 \* 1501 no complexo principal de histocompatibilidade, estão associados ao risco de EM, sendo o risco dez vezes maior em parentes de primeiro grau em comparação com a população em geral. Esses elementos convergentes destacam a complexidade dos fatores de risco e da patogênese da EM (BASKARAN et al., 2023).

O estresse oxidativo desempenha um papel significativo na EM, com uma variedade de fenótipos histopatológicos observados ao longo da progressão da doença. Nos estágios iniciais da EM recorrente, há placas inflamatórias focais caracterizadas por células T atravessando a barreira hematoencefálica, desencadeando desmielinização, perda axonal e gliose reativa. Na EM progressiva, a ativação microglial difusa, folículos meníngeos de células B e desmielinização cortical são características proeminentes. A disfunção mitocondrial, associada à produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs), contribui para a neurodegeneração. O acúmulo de ferro, particularmente nas células oligodendrogliais, amplifica a geração de radicais livres. Embora as evidências histopatológicas revelam o estresse oxidativo, os biomarcadores laboratoriais têm limitações. Estudos recentes indicam aumento de malondialdeído no sangue e no líquido cefalorraquidiano, além de níveis elevados de 8-iso-PGF<sub>2</sub>α, refletindo a peroxidação lipídica. A análise de glutathione e sua atividade em pacientes com EM sugere alterações na via redox celular. Embora os biomarcadores laboratoriais forneçam insights, as técnicas de imagem oferecem uma abordagem *in vivo* mais precisa e em tempo real para avaliar o estresse oxidativo relacionado à patologia da EM (HOLLEN et al., 2022).

A disfunção no metabolismo do ferro contribui para a fisiopatologia da EM *através* de uma infinidade de mecanismos. Além dos mecanismos cobertos por um artigo publicado anteriormente, propomos aqui que ela também agrava a EM pela geração de células T patogênicas *via* indução de citocinas inflamatórias efetoras, como GM-CSF, *via* indução de um perfil mais glicolítico nessas células, ou *através* da indução de um perfil mais pró-inflamatórias em macrófagos/microglia e que direcionar o metabolismo do ferro para inibir a geração dessas células pode ser uma abordagem terapêutica promissora para tratar a EM e outras doenças causadas por essas células. Estudos futuros devem explorar o papel do metabolismo do ferro nas células reguladoras, como as células linfóides inatas reguladoras (ILCregs), células Treg e células Tr-1, pois estas são importantes na regulação de uma resposta imune excessivamente zelosa e autoimunidade (DUARTE-SILVA; MEUTH; PEIXOTO, 2023).

O microbioma intestinal emerge como um componente essencial na patogênese da EM, influenciando a resposta imunológica e contribuindo para o desenvolvimento da doença. Modelos animais revelam que a microbiota intestinal associada à EM produz fatores desencadeadores de uma resposta autoimune semelhante à EM, com mimetismo molecular entre componentes bacterianos intestinais e autoantígenos do sistema nervoso central. Essa interação intestino-cérebro é evidenciada pelo uso de antibióticos que protegem contra a doença em modelos animais, sugerindo um papel crítico das respostas das células Treg e Th2. Em estudos humanos, diferenças na composição do microbioma entre pacientes com EM e controles saudáveis estão associadas a variações na expressão de genes envolvidos na maturação de células dendríticas e em vias de sinalização imunológica. Além disso, terapias modificadoras da doença e probióticos demonstram impactar a composição do microbioma, sugerindo que a manipulação do microbioma intestinal pode influenciar positivamente a saúde dos pacientes com EM (DUNALSKA; SARMAK; SZEJKO, 2023).

As descobertas também indicam que o jejum intermitente melhora o curso clínico e as alterações neurodegenerativas na encefalomielite autoimune experimental (EAE), um modelo animal de EM. O jejum intermitente aumenta a diversidade de bactérias intestinais, reduzindo as células T produtoras de IL-17 no intestino e aumentando as células T reguladoras. Esses resultados destacam a influência direta do microbioma na fisiopatologia da EM e sugerem que intervenções dietéticas e terapias visando o microbioma podem ter um papel significativo no manejo da doença (DUNALSKA; SARMAK; SZEJKO, 2023).

A EM está associada a microbiomas intestinais e imunidade perturbados, apoiando o papel do microbioma intestinal no início e progressão da EM. No entanto, falta atualmente um conhecimento abrangente sobre os efeitos funcionais das bactérias associadas à EM. É importante que estudos futuros explorem os efeitos funcionais e o modo de ação das bactérias intestinais associadas à EM, o que seria útil na concepção de estratégias terapêuticas. Uma dieta rica em fibras e terapias modificadoras da doença (DMTs) podem ter efeitos benéficos para a EM, mudando a composição da comunidade microbiana intestinal para um fenótipo anti-inflamatório, levando à diferenciação de células imunológicas reguladoras e a uma melhoria na função da barreira intestinal. No entanto, não se sabe como a microbiota intestinal modula os DMTs; o papel desempenhado pelos microbiomas basais na determinação da resposta aos DMTs também é desconhecido. Estudos nesta direção poderiam ajudar a personalizar a escolha dos DMTs, uma vez que o microbioma varia entre as diferentes populações de EM e estados de doença (YADAV; ITO; DHIB-JALBUT, 2023).



É válido aqui ressaltar que sintomas neuropsiquiátricos são frequentemente relatados em pacientes com EM. Entre eles, o comprometimento cognitivo, a depressão clínica e a ansiedade são os mais comuns, com maior frequência em pacientes com EM em comparação com a população em geral. Estes sintomas podem desenvolver-se mesmo antes do diagnóstico de EM e, portanto, o diagnóstico precoce é crucial para prevenir complicações. Embora uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes a estas condições tenha levado ao desenvolvimento de várias baterias e escalas neuropsicológicas para melhor identificar estes sintomas, ainda não existem diretrizes de tratamento definitivas na EM (MARGONI et al, 2023).

Mais estudos são necessários para esclarecer a complexa interação entre EM e distúrbios neuropsiquiátricos, especialmente a influência de fatores como sexo, localização da lesão, envolvimento de fatores neuroendócrinos e possíveis efeitos colaterais relacionados. Finalmente, ensaios clínicos randomizados maiores podem esclarecer a eficácia da terapia farmacológica e da psicoterapia em pacientes com EM com sintomas neuropsiquiátricos (MARGONI et al, 2023).

A EM é uma doença de inflamação imunomediada que ataca os axônios mielinizados do SNC, causando diferentes graus de danos. Lidwina de Schiedam registrou o primeiro caso de EM. Depois disso, Augustus d'Este passou anos escrevendo sobre como seus sintomas de esclerose múltipla progrediram. Atualmente, sua prevalência e incidentes estão aumentando em todo o mundo. Baixos níveis de vitamina D no sangue, genética, tabagismo e infecções têm sido associados ao desenvolvimento de EM. Os pacientes com EM podem ser reconhecidos em um estágio cada vez mais precoce da doença, à medida que as técnicas e critérios diagnósticos avançam. Além disso, como consequência dos avanços no nosso conhecimento da fisiopatologia e do curso da EM, foram feitos progressos extraordinários no seu tratamento. A introdução de medicamentos extremamente eficazes resultou no controle quase total de doenças recorrentes e inflamação cerebral localizada. No entanto, o tratamento eficaz da progressão continua por concretizar, uma vez que os medicamentos existentes proporcionam uma proteção limitada contra os aspectos neurodegenerativos da EM. A EM é frequentemente tratada com medicamentos modificadores da doença, como fingolimode, siponimod, interferon beta, rituximabe, natalizumabe e fumarato de dimetila. Esses medicamentos são eficazes, mas têm alguns efeitos colaterais. Embora os estudos impliquem que o curso da doença a longo prazo tenha melhorado dramaticamente com a idade da terapia, são necessárias mais avaliações clínicas e do mundo real para obter



evidências da eficácia e segurança a longo prazo destes medicamentos (DIGHRIRI et al., 2023).

## CONCLUSÃO

Em conclusão, a EM permanece uma condição complexa e desafiadora, afetando predominantemente adultos jovens, com uma incidência crescente em todo o mundo. A interação intrincada entre fatores genéticos e ambientais, como exposição ao vírus Epstein-Barr, deficiência de vitamina D, obesidade e tabagismo, destaca a multifatorialidade da doença. A compreensão dos diferentes subtipos de EM, desde a forma recorrente-remitente até as progressivas, é crucial não apenas para o prognóstico, mas também para orientar decisões terapêuticas. Avanços recentes em terapias biológicas e abordagens direcionadas estão oferecendo esperança para retardar a progressão da doença e preservar a função residual. Além disso, a pesquisa recente sobre a fisiopatologia da EM, destacando o papel do microbioma intestinal, estresse oxidativo, metabolismo do ferro e fatores neuropsiquiátricos, está ampliando nossa compreensão da doença. Essas descobertas promissoras sugerem novas direções para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes, focando não apenas na gestão dos sintomas, mas também na modificação dos fatores subjacentes que contribuem para a progressão da EM. No entanto, são necessárias mais pesquisas, especialmente em relação às interações complexas entre os diversos fatores envolvidos, a fim de melhorar ainda mais as opções terapêuticas e proporcionar uma melhor qualidade de vida para os pacientes com EM.

2000

## REFERÊNCIAS

- BASKARAN, A. B. et al. Current Updates on the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis for the General Neurologist. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, v. 19, n. 3, p. 217–229, 1 maio 2023.
- BRASIL. Lei Nº 12.853. Brasília: 14 de agosto de 2013.
- DIGHRIRI, I. M. et al. An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. *Cureus*, v. 15, n. 1, 2 jan. 2023.
- DOBSON, R.; GIOVANNONI, G. Multiple sclerosis - a review. *European Journal of Neurology*, v. 26, n. 1, p. 27–40, 18 nov. 2018.
- DUARTE-SILVA, E.; MEUTH, S. G.; PEIXOTO, C. A. The role of iron metabolism in the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1137635, 17 mar. 2023.
- DUNALSKA, A.; SARMAK, K.; SZEJKO, N. The Role of Gut Microbiome in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Cells*, v. 12, n. 13, p. 1760, 1 jan. 2023.
- GHASEMI, N.; RAZAVI, S.; NIKZAD, E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell Journal*, v. 19, n. 1, p. 1–10, 2017.

HOLLEN, C. et al. Oxidative stress in multiple sclerosis—Emerging imaging techniques. *Frontiers in Neurology*, v. 13, p. 1025659, 12 jan. 2023.

MARGONI, M. et al. Depressive symptoms, anxiety and cognitive impairment: emerging evidence in multiple sclerosis. *Translational Psychiatry*, v. 13, n. 1, 19 jul. 2023.

SUDHIR KUMAR YADAV; ITO, K.; SUHAYL DHIB-JALBUT. Interaction of the Gut Microbiome and Immunity in Multiple Sclerosis: Impact of Diet and Immune Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 19, p. 14756–14756, 29 set. 2023.