

Influência do ritmo circadiano sobre a esclerose múltipla: uma revisão sistemática

The influence of circadian rhythm on Multiple Sclerosis: a systematic review

Iury Mesquita Cirqueira SOUZA¹, Francisco Ferreira de LIMA NETO¹, Geane Hellen Leal MOTA¹, Marina Nascimento MAIA¹, Waldemar de PAULA-JÚNIOR².

Recebido: 12/05/2023

Revisado: 27/11/2023

Aceito: 10/07/2024

Editor de Seção:

Dra. Amanda Cândida da
Rocha Oliveira

Afiliação do Editor:

Centro Universitário
FAMINAS.

(1) Curso de Medicina. Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Montes Claros –MG, Brasil.

(2) Departamento de Fisiopatologia. Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Montes Claros –MG, Brasil.

Autor correspondente:

Waldemar de Paula Júnior (waldemar.junior@unimontes.br)

Departamento de Fisiopatologia da Universidade Estadual de Montes Claros.

Av. Prof. Rui Braga, s/n - Vila Mauriceia.

CEP 39401-089. Montes Claros –MG, Brasil.

Conflitos de interesses: Os autores deste artigo declaram que não possuem conflito de interesse de ordem financeiro, pessoal, político, acadêmico ou comercial.

Agradecimentos: Ao Programa Institucional de Iniciação Científica e Tecnológica-PIBIC, e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG (PIBIC/FAPEMIG).

Resumo

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica do sistema nervoso central caracterizada pela desmielinização e subsequente degeneração axonal e neuronal, resultantes de uma resposta autoimune associada a fatores genéticos e ambientais como a dessincronização dos ritmos circadianos. O objetivo desta revisão sistemática é entender a relação entre ritmo circadiano e esclerose múltipla. Dessa forma, foram utilizadas as bases de dados *Cochrane*, *Lilacs*, *PubMed* e *Scielo* com artigos publicados sem limite de data retroativa até 17 de abril de 2021 com publicações sem restrições de idiomas. Os artigos foram selecionados a partir de busca com combinação de descritores nas bases de dados e excluídos com base no título e temática. Foram elegíveis 3 artigos que apresentaram a relação entre a esclerose múltipla e o ritmo circadiano. Apesar do elevado número de artigos encontrados durante a busca relativos aos eventos fisiopatológicos e aos acometimentos clínicos, foi possível estabelecer relação entre os desfechos favoráveis e o tratamento com corticoterapia em pacientes portadores de EM. Assim, foi demonstrado, além da presença dessa relação, a necessidade de mais estudos acerca da temática.

Palavras-chave: Esclerose múltipla; Ritmo Circadiano; Revisão Sistemática.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system characterized by demyelination and subsequent axonal and neuronal degeneration, resulting from an autoimmune response associated with genetic and environmental factors such as desynchronization of circadian rhythms. In this sense, this systematic review aims to verify the relationship between circadian rhythm and multiple sclerosis. Thus, the Cochrane, Lilacs, PubMed and Scielo databases were used with articles published with no retroactive date limit until April 17, 2021 with publications without language restrictions. The articles were selected from a search with a combination of descriptors in the databases and excluded based on the title and theme. Three articles that presented the relationship between multiple sclerosis and circadian rhythm were eligible. Despite the high number of articles found during the search related to pathophysiological events and clinical manifestations, it was possible to establish a relationship between favorable outcomes and treatment with corticosteroids in patients with MS. Thus, it was demonstrated, in addition to the presence of this relationship, the need for further studies on the subject.

Keywords: Multiple sclerosis; Circadian Rhythm; Systematic review.

1 Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica do sistema nervoso central que afeta cerca de 2 milhões de pessoas em todo o mundo (Reich; Lucchinetti; Calabresi, 2018). É caracterizada pela desmielinização com subsequente degeneração axonal e neuronal resultantes de uma resposta autoimune que acomete vias sensoriais, motoras, visuais e do tronco cerebral (Yamout; Alroughani, 2018).

A EM compromete de maneira significativa a capacidade funcional e a qualidade de vida dos indivíduos acometidos, adultos jovens de 20-40 anos, principalmente do sexo feminino, devido a grande variedade de sintomas e sinais clínicos que o paciente apresenta, como fadiga, astenia, desequilíbrio e alterações na visão, na sensibilidade e na motricidade (Lavtar *et al.*, 2018; Kobelt *et al.*, 2017). De acordo com os padrões de progressão de deficiência física ou cognitiva, a EM pode ser classificada em EM remittente-recorrente, EM primária progressiva, EM secundária progressiva ou EM recidivante progressiva (Nelson *et al.*, 2016). Essas diferentes formas de apresentação estão relacionadas com a interação entre genética do portador da doença e agentes ambientais (Scazzone *et al.*, 2021).

Quanto aos fatores genéticos, mais de duzentas regiões do genoma humano associadas a componentes imunológicos foram relacionadas à suscetibilidade de desenvolvimento da EM (Canto; Oksenberg, 2018). O papel da imunidade adquirida já foi notadamente consolidado na imunopatogênese, com destaque para a supressão de células T CD4+ observada em pacientes com EM se comparados a indivíduos saudáveis (Axisa; Hafler, 2016).

Em contrapartida, apenas nos últimos anos o protagonismo da imunidade inata nesse processo vem sendo elucidado (Baecher-Allan; Kaskow; Weiner, 2018). Este braço da imunidade é composto por mecanismos bioquímicos e celulares prontos para reagir após um estímulo, iniciando o processo inflamatório (Kaur; Secord, 2019). Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento de doenças autoimunes como a esclerose múltipla estão diretamente relacionados com a imunidade adaptativa, caracterizada pela participação de linfócitos B e T. No entanto, as imunidades inata e adaptativa atuam de forma complementares. Nesse sentido, a imunidade inata participa dos mecanismos de resposta imune desencadeados pela adaptativa e está envolvida, principalmente no desenvolvimento de neuroinflamação com a participação de células e moléculas do sistema imune.

Já no que diz respeito à contribuição de fatores ambientais, tem sido sugerida uma associação entre a dessincronização dos ritmos circadianos e distúrbios neurodegenerativos e metabólicos, doenças neuropsiquiátricas e desregulação do sistema **imunológico** (Masri; Sassone-Corsi, 2018). Nessa perspectiva, o ritmo circadiano tem por atribuição traduzir as informações sobre o tempo para o organismo, possibilitando ajuste nas respostas fisiológicas e comportamentais durante o ciclo diário (Lavtar *et al.*, 2018).

Os glicocorticoides são hormônios esteroides produzidos na adrenal e possuem notável importância diante de processos inflamatórios na diminuição da proliferação de células T, da citotoxicidade das células natural killer (NK) e inibição da síntese e liberação de mediadores inflamatórios (Heesen *et al.*, 2007).

O principal meio de controle circadiano sobre o sistema imunológico é pela ação direta das proteínas do relógio circadiano, as quais atuam como fatores de transcrição que conduzem a expressão ou repressão de genes imunológicos (Hergenhan; Holtkamp; Scheiermann, 2020). Os reguladores centrais são dois *loops* de *feedback* transcricional e pós-tradução intertravados, um deles sendo *loop* de *feedback* positivo através de heterodímeros *ARNTL (BMALI)/CLOCK*. A dessincronização do ritmo circadiano influencia os hormônios, regulação de eixo, proliferação celular, apoptose e a resposta ao estresse. Assim, acredita-se que haja interferência nas reações de autoimunidade e na imunidade inata da EM (Dong *et al.*, 2019).

Recentemente, estabeleceu-se um vínculo entre a variabilidade genética nos genes *ARNTL* e *CLOCK* e os genótipos relacionados ao risco aumentado de desenvolvimento da EM (Lavtar *et al.*, 2018). Soma-se a isso evidências de que o trabalho noturno e a exposição à luz à noite estão associados a maior risco de desenvolver doenças autoimunes, como a EM (Hedström *et al.*, 2015). Assim, os achados sugerem provável influência de fatores circadianos na complexa etiopatogenia da doença. No entanto, apesar dos fortes indícios que correlacionam EM ao ritmo circadiano, ainda há pouca discussão sobre esse tema.

Nos mamíferos, praticamente todos os aspectos da fisiologia são regulados por relógios circadianos internos, incluindo ciclos de sono-vigília, comportamento e atividade locomotora, alteração na temperatura corporal, processos nos sistemas cardiovasculares e digestivos, sistema endócrino, além de interferir nas funções metabólicas e imunológicas.

Os ritmos circadianos são determinados pela alternância de fases claro-escuro presente em quase todos os seres vivos. A sincronia de células e tecidos é mantida por uma rede de sinalização neuronal, secreção de hormônios e pistas metabólicas. O mecanismo do relógio foi descrito em várias células do sistema imunológico tanto da imunidade inata quanto da adaptativa. O mecanismo do relógio consiste em *loops* de *feedback* de transcrição-tradução dentro de cada célula. Como vários tipos de células imunes inatas possuem relógios intrínsecos, elas podem ser influenciadas por genes relacionados a esses relógios. Desse modo, avaliar a interferência de perturbações circadianas na EM é importante para o entendimento dos principais mecanismos relacionados à imunopatogênese e seu papel no agravamento dessa condição. Além disso pode contribuir para possíveis ajustes e desenvolvimento de medidas farmacológicas e não farmacológicas para o controle da EM.

Neste sentido, o objetivo do presente trabalho foi verificar a relação entre ritmo circadiano e esclerose múltipla por meio de uma revisão sistemática.

2 Material e Métodos

2.1 Critérios de elegibilidade

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*). Os estudos incluídos obedeceram aos seguintes critérios: (1) tratar-se de estudo clínico em humanos, ensaios clínicos randomizados, não randomizados, ensaios controlados e estudos de caso-controle, (2) população de estudo ser portadores de esclerose múltipla, (3) dosagem de cortisol ou de marcadores inflamatórios ter sido realizada em amostras de soro, plasma ou saliva. Foram excluídos resenhas, capítulos de livros, estudos pilotos, estudos em animais, artigos de revisão, cartas ao editor, teses, dissertações, monografias, comentários, artigos de opinião, relatórios metodológicos, resumos de eventos científicos e artigos originais com dosagem de mediadores inflamatórios em amostras biológicas diferentes de soro, plasma ou saliva.

2.2 Estratégia de pesquisa e seleção de estudos

Foi realizada pesquisa bibliográfica abrangente e sistemática em bancos de dados *online*, incluindo *Cochrane*, *Lilacs*, *PubMed* e *Scielo* sem limite de data retroativa até 17 de abril de 2021 para identificar todos os ensaios clínicos relatados sem restrição de idioma. A data inicial utilizada para a pesquisa

foi a menor data encontrada em cada base ou a data de criação da respectiva base de dados. A estratégia utilizada na pesquisa foi baseada na combinação dos seguintes descritores: (*sclerosis multiple*) AND (*circadian rhythms*), (*sclerosis multiple*) AND (*biological clock*), (*sclerosis multiple*) AND (*melatonin*), (*sclerosis multiple*) AND (*biological rhythms*), (*sclerosis multiple*) AND (*circadian cycle*).

Após a pesquisa inicial, os trabalhos que estavam em duplicata, triplicatas ou quadruplicatas foram excluídos. Após a exclusão, a lista de artigos foi avaliada de forma independente por duas duplas de revisores (FFLN, MNM) e (GHLM, IMCS). Essa avaliação foi baseada no título de cada trabalho. Os resultados discordantes entre as duplas de revisores foram avaliados por um terceiro revisor (WPJ). Os artigos considerados potencialmente elegíveis foram submetidos a análise do resumo também de forma independente pelas duplas de revisores, cuja discordância foi avaliada pelo terceiro revisor.

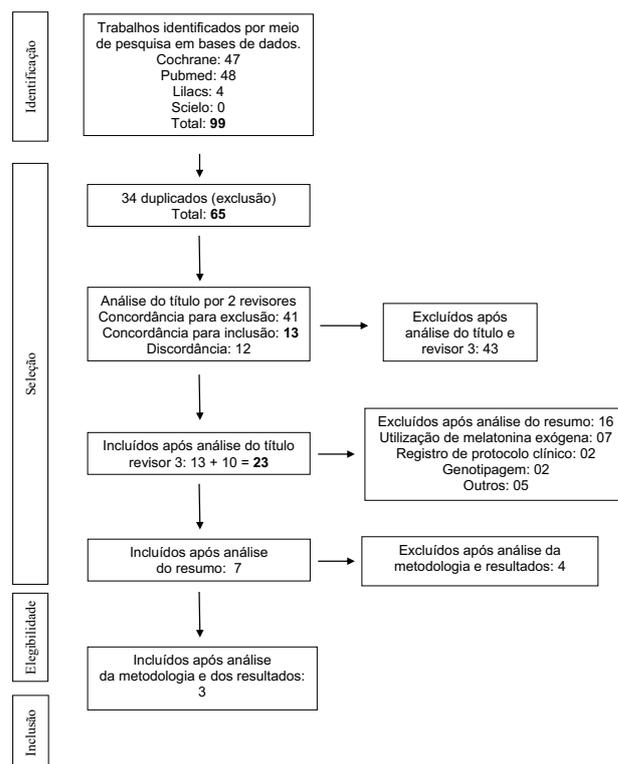


Figura 1 – Seleção de estudos para revisão sistemática sobre esclerose múltipla e ritmos biológicos (diagrama em fluxo).

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Os trabalhos resultados desta análise foram considerados elegíveis para a avaliação do texto completo. Nesta etapa da avaliação, foram verificados a presença dos parâmetros dos trabalhos relacionados tanto com a temática de esclerose

múltipla, ciclo circadiano, melatonina e dosagem de cortisol, mediadores inflamatórios ou imunológicos no início do estudo (*baseline*) utilizando soro, plasma ou saliva dos sujeitos da pesquisa, quanto ao estudo clínico como número de participantes no grupo experimental e no grupo controle, a média e o desvio padrão dos resultados das dosagens bem como a sua unidade de medida. Os trabalhos que não apresentavam a completude desses dados foram excluídos.

3 Resultados e Discussão

Após todo o processo de seleção, três trabalhos foram elegíveis para a avaliação do texto completo: Glass-Mamor *et al.* (2009), Glass-Marmor *et al.* (2015) e Simone Kern *et al.* (2013), indicando escassez de estudos clínicos que associem esclerose múltipla e ritmo circadiano.

Uma vez que o ritmo circadiano é uma oscilação em um período de aproximadamente 24h, os experimentos que avaliam a ritmicidade são realizados em uma condição claro-escuro ou escuridão constante. Diferenças entre influência do ritmo circadiano em diferentes fases claro ou escuro podem estar relacionadas ao tipo de resposta induzida, local, tecido de leitura, condições de iluminação, tipo de célula respondente, escolha do antígeno, se o antígeno precisa ser absorvido por APCs para ser transportado para os nódulos linfáticos ou pode mover-se para lá diretamente em uma forma solúvel e simbiose entre a microbiota e as células epiteliais intestinais na manutenção da homeostase imunológica. Considerando a influência do ritmo circadiano sobre o sistema imunológico e seu envolvimento no desenvolvimento de doenças autoimunes, trabalhos que avaliam essa relação utilizam métodos que contemplam as duas fases do relógio biológico.

Glass-Mamor *et al.* (2009) comparou os efeitos do tratamento intravenoso com glicocorticoides administrados no período diurno ou noturno em pacientes com EM remitente-recorrente. Níveis séricos de MMP-9 foram significativamente menores após o tratamento noturno. Assim, é possível que parte da atividade imunossupressora dos glicocorticoides na EM possa ser mediada pela supressão da transcrição de MMP-9, com consequente efeito na infiltração de leucócitos no SNC. Neste sentido, a melhor resposta clínica associada a níveis mais baixos de MMP-9 observados no grupo que recebeu o tratamento noturno, realça as vantagens da terapêutica com glicocorticoides baseada na cronobiologia.

Posteriormente, Glass-Marmor *et al.* (2015), demonstrou vantagens no tratamento noturno com corticoides

em pacientes com EM remitente-recorrente. O grupo de pacientes com tratamento noturno apresentou melhoria clínica mais rápida e em maior grau. Além disso, a tolerabilidade ao tratamento foi maior, com menos efeitos adversos. Os doentes demonstraram uma preferência clara pelo tratamento noturno, reflexo da sua percepção da eficácia clínica e da diminuição dos efeitos adversos. A vantagem do tratamento noturno pode estar relacionada com o cortisol no plasma, cujos níveis estão mais baixos durante a noite diminuindo seu impacto na função imunológica, o que pode contribuir para melhorar os efeitos terapêuticos dos corticoides administrados no período noturno (Sapolsky; Romero; Munck, 2000).

O hormônio glicocorticoide cortisol é um produto primário do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), sistema-chave de resposta biológica ao estresse. O cortisol possui efeitos regulatórios importantes em todo o corpo e cérebro, afetando a excitação, processos energéticos e metabólicos, funcionamento do sistema imunológico e inflamatório, humor e o comportamento sexual (Heesen *et al.*, 2007).

Os níveis de cortisol normalmente seguem um forte ritmo diurno: são elevados ao acordar, aumentam em média 50-60% nos 30-40 minutos após acordar, diminuem rapidamente nas horas subsequentes e, em seguida, diminuem mais lentamente até atingir seu menor nível sérico fisiológico durante o sono (Pruessner *et al.*, 1997; Adam; Kumari, 2009). A variação dos níveis de cortisol em função da hora do dia é substancial.

A variação diurna do cortisol pode influenciar suas ações regulatórias; o cortisol é uma via pela qual os ritmos circadianos centrais são sinalizados para vários sistemas biológicos periféricos (Bass; Lazar, 2016). A interrupção do padrão circadiano do cortisol e da sinalização pode afetar o funcionamento de sistemas centrais e periféricos, gerando efeito em cascata ao longo do tempo contribuindo para uma ampla variedade de resultados negativos para a saúde.

A avaliação dos níveis de cortisol salivar em pacientes diagnosticados com EM tem sido utilizada para a compreensão e análise do estresse, ansiedade e depressão. A liberação de cortisol é maior em pacientes com EMRR, além de apresentarem níveis de cortisol salivar ao despertar significativamente maior em relação aos indivíduos saudáveis. Esse aumento sugere maior probabilidade da presença de sintomas depressivos e relacionados ao estresse e ansiedade, não havendo diferença na carga de sintomas entre pacientes com EMRR e SPMS (Kern *et al.*, 2013).

Gráfico 1 – Características dos trabalhos elegíveis para associação entre esclerose múltipla e ritmo circadiano.

ESTUDO	GRUPO DE ESTUDO		MÉTODO DE ESTUDO	RESULTADOS
Lea Glass-Marmor et al., 2009	35 pacientes com idade entre 18 e 55 anos com EM recorrente		Corticoterapia com posterior avaliação dos níveis de marcadores inflamatórios e indicadores de atividade imunológica	Os níveis de VHS, PCR e TNF α na recaída, antes do tratamento com Metilprednisolona, estavam dentro da faixa normal em ambos os grupos de tratamento diurno e noturno. Um declínio nos níveis de todos os três marcadores foi observado 7 dias após o início da terapia intravenosa, sem diferenças entre os regimes de tratamento. Os níveis de pré-tratamento de MMP-9 sérica foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento. Os níveis de proteína sérica de MMP-9 foram significativamente elevados após o tratamento diurno, mas não o tratamento noturno com glicocorticoide. Os níveis de proteína sérica MMP-2 e TIMP-1 não mudaram significativamente após nenhum dos modos de tratamento. Os níveis de proteína TIMP-2 diminuíram significativamente para o tratamento diurno, mas não para o tratamento noturno.
	Critérios de inclusão - Diagnóstico de esclerose múltipla recorrente-remittente, atendendo a critérios clínicos (Poser et al., 1983). - Recidivas associadas a considerável prejuízo funcional (Galboiz, et al., 2001).	Critérios de exclusão - História de resistência a esteroides, úlcera péptica intratável com intolerância a esteroides, diabetes, osteoporose ou infecção aguda.	Os pacientes foram aleatoriamente designados para um protocolo de tratamento de administração de medicamentos durante o dia (10h00-14h00) ou durante a noite (22h00-02h00). Foi administrado Metilprednisolona intravenosa 1,0g/dia por 3 dias consecutivos seguido de 0,5g/dia por mais 3 dias. Posteriormente, foi utilizado Prednisona oral, começando com 1mg/kg com redução de 5mg a cada 2 dias. Foram coletadas amostras séricas dos pacientes antes do início do tratamento e 7 dias depois. A partir dessas amostras foram avaliados os valores de VHS e os níveis séricos de PCR, TNF α , MMP-9, MMP-2, TIMP-1 e TIMP-2.	
Lea Glass-Marmor et al., 2015.	17 pacientes com idade entre 18 e 55 anos portadores de EM		Corticoterapia com posterior avaliação dos efeitos adversos por meio da Escala de Status de Incapacidade Expandida de Kurtzke (EDSS)	A melhora no estado clínico observada por meio da avaliação EDSS foi observada em ambos os grupos após o tratamento. A melhora funcional parece ocorrer mais cedo quando os glicocorticoides são administrados à noite. O número médio de eventos adversos por paciente foi significativamente menor após o tratamento noturno do que após o tratamento diurno. A maioria dos pacientes expressou preferência pelo tratamento noturno.
	Critérios de inclusão - Diagnóstico de esclerose múltipla recorrente-remittente, atendendo a critérios clínicos ²² - Recidivas associadas a considerável prejuízo funcional ²³ .	Critérios de exclusão - História de resistência a esteroides, úlcera péptica intratável com intolerância a esteroides, diabetes, osteoporose ou infecção aguda.	Os pacientes foram aleatoriamente designados para um protocolo de tratamento de administração de medicamentos durante o dia (10h00-14h00) OU durante a noite (22h00-02h00). Foi administrado Metilprednisolona intravenosa 1,0g/ dia por 3 dias consecutivos seguido de 0,5g/dia por mais 3 dias. Posteriormente, foi utilizado Prednisona oral, começando com 1mg/kg com redução de 5mg a cada 2 dias. A avaliação dos pacientes por meio da EDSS foi realizada na admissão para tratamento de recaída e nos dias 7 e 30 após o início da administração da Metilprednisolona intravenosa.	
Simone Kern et al., 2013.	111 pacientes, sendo 55 portadores de RRMS com idade entre 20 e 59 anos; 22 portadores de SPMS com idade entre 31 a 55 anos; e 34 indivíduos saudáveis com idade entre 18 a 59 anos		Avaliação da dosagem de cortisol salivar nos pacientes com RRMS, SPMS e em indivíduos saudáveis	A liberação de cortisol circadiano diferiu significativamente entre os grupos e foi mais pronunciada em pacientes com EM remittente-recorrente (EMRR.) Pacientes com EM relataram significativamente mais sintomas depressivos do que indivíduos do grupo controle, enquanto pacientes com EMRR e SPMS não diferiram na carga de sintomas depressivos. Os pacientes com EMRR expressaram nível de cortisol salivar ao despertar significativamente maior.
	Critérios de exclusão para pacientes com EM Incapacidade (física/cognitiva) para seguir o procedimento do estudo, idade > 60 anos, tratamento com esteroides nas quatro semanas anteriores à entrada no estudo, gravidez, infecção bacteriana/viral aguda ou crônica.	Critérios de exclusão para o grupo controle Diagnóstico de EM, diagnóstico de qualquer outra doença neurológica ou autoimune, idade > 60 anos, tratamento com esteroides, existência de qualquer doença inflamatória crônica, gravidez, infecção bacteriana/viral aguda ou crônica.	Os participantes foram instruídos a coletar amostras de cortisol salivar em dois dias separados em um período de duas semanas. As coletas foram realizadas 6 vezes ao longo do dia, sendo 4 delas na primeira hora após o despertar (despertar, 30min, 45min e 60min) e duas amostras adicionais, uma coletada às 15h e uma às 22h. Os pacientes que faziam uso de terapia modificadora da doença foram orientados a manter um intervalo de 12 horas entre a última administração do medicamento e a coleta de saliva.	

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

A revisão sistemática é estruturada e direcionada para responder a uma pergunta clínica específica, utiliza meios sistemáticos para busca da literatura, aplica critérios predefinidos de inclusão e exclusão de estudos, avalia criticamente o risco de viés dos estudos incluídos, fornece a razão para exclusão de estudos e extrai e sintetiza dados dos estudos para formular conclusões combinadas e ponderadas. O presente trabalho foi realizado seguindo todas as etapas que compõem revisões sistemáticas. As limitações encontradas estão relacionadas com número restrito de trabalhos que abordem esclerose múltipla e ritmo circadiano e a quantidade pequena de sujeitos nos grupos utilizados nos trabalhos. Apesar disso, as fortes indicações dos benefícios da abordagem terapêutica no período noturno podem estimular o desenvolvimento de mais ensaios clínicos que relacionem esclerose múltipla e ritmo

circadiano com possibilidade de melhorar a qualidade de vida dos pacientes que sofrem com esse mal. Além disso, mesmo que o número de trabalhos tenham sido insuficientes para a realização de meta-análise, o presente trabalho pode contribuir para auxiliar nas possibilidades de terapia para pacientes com esclerose múltipla baseada na sua relação com o ritmo circadiano.

4 Conclusão

Foi observada diferença entre os trabalhos, sendo o tratamento noturno mais eficaz que o diurno em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente, além de menor número de eventos adversos relativos à terapêutica. Para os outros dois grupos de pacientes com esclerose múltipla, são necessários mais estudos.

5 Referências

ADAM, E. K.; KUMARI, M. Assessing salivary cortisol in large-scale, epidemiological research. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 10, p. 1423-36, 2009. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.06.011. Epub 2009 Jul 31. PMID: 19647372.

AXISA, P. P.; HAFLER, D. A. Multiple sclerosis: genetics, biomarkers, treatments. **Curr Opin Neurol.**, v. 29, n. 3, p. 345-53, 2016. doi: 10.1097/WCO.0000000000000319. PMID: 27058221; PMCID: PMC7882195.

BAECHER-ALLAN, C.; KASKOW, B. J.; WEINER, H. L. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. **Neuron.**, v. 97, n. 4, p. 742-768, 2018. doi: 10.1016/j.neuron.2018.01.021. PMID: 29470968.

BASS, J.; LAZAR, M. A. Circadian time signatures of fitness and disease. **Science**, v. 354, n. 6315, p. 994-999, 2016. doi: 10.1126/science.aah4965. PMID: 27885004.

CANTO, E.; OKSENBERG, J. R. Multiple sclerosis genetics. **Mult Scler.**, v. 24, n. 1, p. 75-79, 2018. doi: 10.1177/1352458517737371. PMID: 29307290.

DONG, Z.; ZHANG, G.; QU, M.; GIMPLE, R. C.; WU, Q.; QIU, Z.; PRAGER, B. C.; WANG, X.; KIM, L. J. Y.; MORTON, A. R.; DIXIT, D.; ZHOU, W.; HUANG, H.; LI, B.; ZHU, Z.; BAO, S.; MACK, S. C.; CHAVEZ, L.; KAY, S. A.; RICH, J. N. Targeting Glioblastoma Stem Cells through Disruption of the Circadian Clock. **Cancer Discov.**, v. 9, n. 11, p. 1556-1573, 2019. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0215.

GALBOIZ, Y.; SHAPIRO, S.; LAHAT, N.; RAWASHDEH, H.; MILLER, A. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors as markers of disease subtype and response to interferon-beta therapy in relapsing and secondary-progressive multiple sclerosis patients. **Ann Neurol.**, v. 50, n. 4, p. 443-51, 2001. doi: 10.1002/ana.1218. PMID: 11601495.

GLASS-MARMOR, L.; PAPERNA, T.; BEN-YOSEF, Y.; MILLER, A. Chronotherapy using corticosteroids for multiple sclerosis relapses. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 78, n. 8,

p. 886-8, 2007. doi: 10.1136/jnnp.2006.104000. Epub 2006 Oct 20. PMID: 17056624; PMCID: PMC2117717.

GLASS-MARMOR, L.; PAPERNA, T.; GALBOIZ, Y.; MILLER, A. Immunomodulation by chronobiologically-based glucocorticoids treatment for multiple sclerosis relapses. **J Neuroimmunol.**, v. 210, n. 1-2, p. 124-7, 2009. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.03.004. Epub 2009 Mar 28. PMID: 19329193.

HEDSTRÖM, A. K.; ÅKERSTEDT, T.; OLSSON, T.; ALFREDSSON, L. Shift work influences multiple sclerosis risk. **Mult Scler.**, v. 21, n. 9, p. 1195-9, 2015. doi: 10.1177/1352458514563592.

HEESEN, C.; MOHR, D. C.; HUITINGA, I.; BERGH, F. T.; GAAB, J.; OTTE, C.; GOLD, S. M. Stress regulation in multiple sclerosis: current issues and concepts. **Mult Scler.**, v. 13, n. 2, p. 143-8, 2007. doi: 10.1177/1352458506070772. Epub 2007 Jan 29. PMID: 17439878.

HERGENHAN, S.; HOLTKAMP, S.; SCHEIERMANN, C. Molecular Interactions Between Components of the Circadian Clock and the Immune System. **J Mol Biol.**, v. 432, n. 12, p. 3700-3713, 2020. doi: 10.1016/j.jmb.2019.12.044.

KAUR, B. P.; SECORD, E. Innate Immunity. **Pediatr Clin North Am.**, v. 66, n. 5, p. 905-911, 2019. doi: 10.1016/j.pcl.2019.06.011.

KERN, S.; KRAUSE, I.; HORNTRICH, A.; THOMAS, K.; ADERHOLD, J.; ZIEMSEN, T. Cortisol awakening response is linked to disease course and progression in multiple sclerosis. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e60647, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0060647. PMID: 23613736; PMCID: PMC3628870.

KOBELT, G.; THOMPSON, A.; BERG, J.; GANNEDAHL, M.; ERIKSSON, J.; MSCOI Study Group; EUROPEAN Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. **Mult Scler.**, v. 23, n. 8, p. 1123-1136, 2017. doi: 10.1177/1352458517694432.

- LAVTAR, P.; RUDOLF, G.; MAVER, A.; HODŽIĆ, A.; STARČEVIĆ, N. C.; ŽIVKOVIĆ, M.; ŠEGA, J. S.; KLEMENC, K. Z.; KAPOVIĆ, M.; DINČIĆ, E.; RAIČEVIĆ, R.; SEPČIĆ, J.; LOVREČIĆ, L.; STANKOVIĆ, A.; RISTIĆ, S.; PETERLIN, B. Association of circadian rhythm genes ARNTL/BMAL1 and CLOCK with multiple sclerosis. **PLoS One**, v. 13, n. 1, p. e0190601, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0190601.
- MASRI, S.; SASSONE-CORSI, P. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms. **Nat Med.**, v. 24, n. 12, p. 1795-1803, 2018. doi: 10.1038/s41591-018-0271-8.
- NELSON, R. E.; BUTLER, J.; LAFLEUR, J.; KNIPPENBERG, K. C.; KAMAUU, A. W.; DUVALL, S. L. Determining Multiple Sclerosis Phenotype from Electronic Medical Records. **J Manag Care Spec Pharm.**, v. 22, n. 12, p. 1377-1382, 2016. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.12.1377.
- POSER, C. M.; PATY, D. W.; SCHEINBERG, L.; MCDONALD, W. I.; DAVIS, F. A.; EBERS, G. C.; JOHNSON, K. P.; SIBLEY, W. A.; SILBERBERG, D. H.; TOURTELLOTTE, W. W. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. **Ann Neurol.**, v. 13, n. 3, p. 227-31, 1983. doi: 10.1002/ana.410130302. PMID: 6847134.
- PRUESSNER, J. C.; WOLF, O. T.; HELLHAMMER, D. H.; BUSKE-KIRSCHBAUM, A.; VON AUER, K.; JOBST, S.; KASPERS, F.; KIRSCHBAUM, C. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. **Life Sci.**, v. 61, n. 26, p. 2539-49, 1997. doi: 10.1016/s0024-3205(97)01008-4. PMID: 9416776.
- REICH, D. S.; LUCCHINETTI, C. F.; CALABRESI, P. A. Multiple Sclerosis. **New England Journal of medicine**, v. 378, n. 2, p. 169-180, 2018. doi:10.1056/nejmra1401483.
- SAPOLSKY, R. M.; ROMERO, L. M.; MUNCK, A. U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. **Endocr Rev.**, v. 21, n. 1, p. 55-89, 2000. doi: 10.1210/edrv.21.1.0389. PMID: 10696570.
- SAVIN, Z.; LEJBKOWICZ, I.; GLASS-MARMOR, L.; LAVI, I.; ROSENBLUM, S.; MILLER, A. Effect of Fampridine-PR (prolonged released 4-aminopyridine) on the manual functions of patients with Multiple Sclerosis. **J Neurol Sci.**, v. 15, n. 360, p. 102-9, 2016. doi: 10.1016/j.jns.2015.11.035. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26723984.
- SCAZZONE, C.; AGNELLO, L.; BIVONA, G.; LO SASSO, B.; CIACCIO, M. Vitamin D and Genetic Susceptibility to Multiple Sclerosis. **Biochem Genet.**, 59(1):1-30, 2021. doi: 10.1007/s10528-020-10010-1. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33159645.
- YAMOUT, B. I.; ALROUGHANI, R. Multiple Sclerosis. **Semin Neurol.**, v. 38, n. 2, p. 212-225, 2018. doi: 10.1055/s-0038-1649502. Epub 2018 May 23. PMID: 29791948.