

Neuroinflamação na esclerose múltipla: mecanismos patogênicos e implicações terapêuticas - uma revisão bibliográfica

Neuroinflammation in multiple sclerosis: pathogen mechanisms and therapeutic implications - a bibliographic review

Neuroinflamación en la esclerosis múltiple: mecanismos patógenos e implicaciones terapéuticas - una revisión bibliográfica

DOI:10.34119/bjhrv7n2-177

Originals received: 02/19/2024

Acceptance for publication: 03/08/2024

Carlos Wagner Leal Cordeiro Júnior

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - campus Mauá

Endereço: R. Álvares Machado, 48, Vila Bocaina, Mauá - SP, CEP: 09310-020

E-mail: carlosleal9847@gmail.com

Luara Bela Rocha Gomes

Graduanda em Odontologia

Instituição: Faculdade Unirb

Endereço: Av. Mirtes Melão, 700, Gurupi, Teresina - PI, CEP: 64090-095

E-mail: luara.gomes.7140@gmail.com

Gabriela Marques França

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - campus Osasco

Endereço: R. Pedro Fioretti, 131, Centro, Osasco - SP, CEP: 06013-070

E-mail: g.m.franca@uni9.edu.br

Giovana dos Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Luterana do Brasil

Endereço: Av. Farroupilha, 8001, São José, Canoas - RS, CEP: 92425-020

E-mail: giovanaschirmersantos@gmail.com

Tâmara Sanches Soares

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT)

Endereço: Tv. Ten. Elói, s/n, Alagoas, Estância - SE, CEP: 49200-000

E-mail: sanoare45@gmail.com

Bruna Rafaela Souza de Souza

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário FAMETRO

Endereço: Av. Constantino Nery, 1937, Chapada, Manaus - AM, CEP: 69050-000

E-mail: brunarafaela1110@hotmail.com

Larissa da Silva Dario

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC)

Endereço: Av. Universitária, 1105, Universitário, Criciúma - SC, CEP: 88806-000

E-mail: larissadsdario@gmail.com

Wesley Sotero Pinto

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPAR)

Endereço: Av. São Sebastião, 2819, Nossa Sra. de Fátima, Parnaíba - PI, CEP: 64202-020

E-mail: wesleylagoa@hotmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune crônica do sistema nervoso central, com uma etiologia multifacetada envolvendo fatores genéticos, ambientais e imunológicos. A neuroinflamação desempenha um papel fundamental na patogênese da EM, contribuindo para a destruição da mielina e danos axonais. Nesse contexto, o objetivo desse estudo consiste em analisar o papel da neuroinflamação na condução do curso clínico da EM, analisando novas terapias e desafios a serem enfrentados. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão bibliográfica para examinar os mecanismos da neuroinflamação na EM e suas implicações terapêuticas. Incluímos estudos publicados entre 2010 e 2024, como originais, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos, que abordassem os mecanismos patogênicos da neuroinflamação na EM e suas implicações terapêuticas. Pesquisamos em bases como PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando descritores cadastrados nessas bases. **RESULTADOS E DISCUSSÕES:** A heterogeneidade da resposta imunológica na EM, incluindo subtipos de células T, linfócitos B e microglia, influencia a eficácia terapêutica e a progressão da doença. Citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-17, desempenham um papel central na neuroinflamação, enquanto a disfunção da barreira hematoencefálica amplifica a resposta inflamatória. Estratégias terapêuticas, como moduladores de células T, terapias biológicas e neuroprotetoras, estão sendo investigadas para controlar a neuroinflamação e preservar a integridade neuronal na EM. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** A colaboração entre pesquisadores, clínicos e pacientes é essencial para avançar no entendimento e tratamento da EM. A pesquisa contínua e o desenvolvimento terapêutico são fundamentais para oferecer melhores opções de tratamento e qualidade de vida aos pacientes com EM.

Palavras-chave: esclerose múltipla, distúrbios neuroinflamatórios, doença autoimune.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system, with a multifaceted etiology involving genetic, environmental and immunological factors. Neuroinflammation plays a key role in the pathogenesis of MS, contributing to myelin destruction and axonal damage. In this context, the objective of this study is to analyze the role of neuroinflammation in the conduct of the clinical course of MS, analyzing new therapies and challenges to be faced. **METHODOLOGY:** A literature review was conducted to examine the mechanisms of neuroinflammation in MS and its therapeutic implications. We included studies published between 2010 and 2024, such as originals, systematic reviews, meta-analyzes and clinical trials, that addressed the pathogenic mechanisms of neuroinflammation in MS and its therapeutic implications. We researched bases such as PubMed, Scopus and Web of Science, using descriptors registered in these databases. **RESULTS AND DISCUSSIONS:** The heterogeneity of the immune response in MS, including

T cell subtypes, B lymphocytes and microglia, influences the therapeutic efficacy and disease progression. Proinflammatory cytokines, such as TNF- α and IL-17, play a central role in neuroinflammation, while hematoencephalic barrier dysfunction amplifies the inflammatory response. Therapeutic strategies, such as T-cell modulators, biological and neuroprotective therapies, are being investigated to control neuroinflammation and preserve neuronal integrity in MS. FINAL CONSIDERATIONS: Collaboration between researchers, clinicians and patients is essential to advance the understanding and treatment of MS. Continuous research and therapeutic development are key to offering better treatment options and quality of life to MS patients.

Keywords: multiple sclerosis, neuroinflammatory disorders, autoimmune disease.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune del sistema nervioso central, con una etiología multifacética que involucra factores genéticos, ambientales e inmunológicos. La neuroinflamación juega un papel clave en la patogénesis de la EM, contribuyendo a la destrucción de la mielina y al daño axónico. En este contexto, el objetivo de este estudio es analizar el papel de la neuroinflamación en la conducción del curso clínico de la EM, analizando nuevas terapias y desafíos a enfrentar. **METODOLOGÍA:** Se realizó una revisión de la literatura para examinar los mecanismos de neuroinflamación en la EM y sus implicaciones terapéuticas. Se incluyeron estudios publicados entre 2010 y 2024, como originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos, que abordaron los mecanismos patogénicos de la neuroinflamación en la EM y sus implicaciones terapéuticas. Se investigaron bases como PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando descriptores registrados en estas bases de datos. **RESULTADOS Y DISCUSIONES:** La heterogeneidad de la respuesta inmune en la EM, incluyendo los subtipos de células T, linfocitos B y microglía, influye en la eficacia terapéutica y la progresión de la enfermedad. Las citocinas proinflamatorias, como TNF- α e IL-17, desempeñan un papel central en la neuroinflamación, mientras que la disfunción de la barrera hematoencefálica amplifica la respuesta inflamatoria. Se están investigando estrategias terapéuticas, como moduladores de los linfocitos T y terapias biológicas y neuroprotectoras, para controlar la neuroinflamación y preservar la integridad neuronal en la EM. **CONSIDERACIONES FINALES:** La colaboración entre investigadores, médicos y pacientes es esencial para avanzar en la comprensión y el tratamiento de la EM. La investigación continua y el desarrollo terapéutico son clave para ofrecer mejores opciones de tratamiento y calidad de vida a los pacientes con EM.

Palabras clave: esclerosis múltiple, trastornos neuroinflamatorios, enfermedad autoinmune.

1 INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune crônica e progressiva do sistema nervoso central (SNC) que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, predominantemente mulheres jovens. Caracterizada por lesões desmielinizantes e danos axonais, a EM resulta em uma ampla variedade de sintomas neurológicos progressivos e debilitantes, incluindo fraqueza muscular, fadiga, problemas de visão e coordenação, além de disfunções cognitivas e emocionais (DOBSON; GIOVANNONI, 2018). Embora a etiologia exata da EM ainda não

esteja completamente esclarecida, é amplamente aceito que a interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos desempenha um papel central no desenvolvimento e progressão da doença.

Um dos eventos patogênicos mais significativos associados à EM é a neuroinflamação, um processo intrincado que envolve a ativação desregulada do sistema imunológico no SNC (KOUDEIAVTSEVA; MAINERO, 2016). Durante a neuroinflamação, células imunológicas, como linfócitos T e B, macrófagos e células dendríticas, infiltram-se na substância branca e cinzenta do cérebro e da medula espinhal, desencadeando uma cascata de eventos inflamatórios e neurodegenerativos. Este processo culmina na destruição da bainha de mielina, a substância isolante que envolve os axônios neuronais, levando à interrupção da transmissão de sinais nervosos e à formação de placas de esclerose dispersas no SNC (NAEGELE; MARTIN, 2014).

A compreensão dos mecanismos patogênicos subjacentes à neuroinflamação na EM tornou-se um dos focos centrais da pesquisa biomédica. Esta revisão bibliográfica tem como objetivo examinar criticamente a literatura científica recente sobre os mecanismos patogênicos da neuroinflamação na EM e explorar as implicações terapêuticas emergentes que podem revolucionar o tratamento e a gestão dessa doença debilitante.

2 METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica examinou a literatura científica publicada entre 2010 e 2024, focalizando nos mecanismos patogênicos e implicações terapêuticas da neuroinflamação na esclerose múltipla. Os critérios de inclusão abrangeram estudos originais, revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos e estudos experimentais publicados em periódicos científicos com revisão por pares, em inglês ou português. Foram selecionados estudos que exploraram os mecanismos patogênicos da neuroinflamação na esclerose múltipla, bem como estratégias terapêuticas associadas, contribuindo para uma compreensão abrangente dos avanços recentes nesta área.

A pesquisa foi conduzida em bases de dados biomédicas, incluindo PubMed (MEDLINE), Scopus, Web of Science e Google Acadêmico. A pesquisa nas bases de dados foi realizada por meio da expressão de busca, combinando operadores booleanos (AND, OR) e termos indexados nos vocabulários Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), incluindo palavras-chave como "neuroinflamação", "esclerose múltipla", "patogênese", "implicações terapêuticas".

Os critérios de exclusão foram empregados para remover estudos que não se alinharam aos objetivos específicos desta revisão. Foram excluídos estudos que não abordaram

diretamente os mecanismos patogênicos ou as implicações terapêuticas da neuroinflamação na esclerose múltipla, como relatos de caso, editoriais, comentários e estudos concentrados em outras áreas da neurologia e neuropsiquiatria.

Após a fase inicial de busca, os títulos e resumos foram analisados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Os artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram selecionados para leitura na íntegra, enquanto os que não atenderam foram descartados. A amostra final consistiu de estudos selecionados com base nos critérios estabelecidos, os quais foram então submetidos a uma avaliação crítica para extrair informações relevantes sobre os mecanismos patogênicos da neuroinflamação na esclerose múltipla, bem como implicações terapêuticas associadas, incluindo avanços recentes na compreensão, abordagens clínicas, desafios e estratégias terapêuticas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Tabela 1: Descrição dos artigos selecionados para esta revisão bibliográfica, de acordo com o título do trabalho, autor e data de publicação, 2024.

TÍTULO DO ESTUDO	AUTORES/ANO
Neuroinflammation, neurodegeneration and regeneration in multiple sclerosis: intercorrelated manifestations of the immune response	Koudriavtseva T, Mainero C./2016
Multiple sclerosis - a review	Dobson R, Giovannoni G./2019
The good and the bad of neuroinflammation in multiple sclerosis	Naegele M, Martin R./2014
Molecular mechanisms linking neuroinflammation and neurodegeneration in MS	Ellwardt E, Zipp F./ 2014
Neuroinflammation drives anxiety and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis	Rossi S, Studer V, Motta C, et al/2017
CSF biomarkers in multiple sclerosis: beyond neuroinflammation	Toscano, Patti/2021
Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: How neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms	Heitmann H, Andlauer TFM, et al./ 2022
Neuroinflammatory component of gray matter pathology in multiple sclerosis	Herranz E, Gianni C, Louapre C, et al./2016
Elevated Levels of Proinflammatory Cytokines in Cerebrospinal Fluid of Multiple Sclerosis Patients	Khaibullin T, Ivanova V, Martynova E, et al./2017
The Properties of Cytokines in Multiple Sclerosis: Pros and Cons	Wang K, Song F, et al./2018

Evaluation of the immune-modulatory, anti-oxidant, proliferative, and anti-apoptotic effects of nanosilymarin on mesenchymal stem cells isolated from multiple sclerosis patients' adipose tissue sources	Fahimeh Lavi Arab, Forouzan Yousefi, Mahmoud Reza Jaafari c, et al./2024
Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic strategy for liver diseases	Lou G, Chen Z, Zheng M, Liu Y/2017
Connecting Neuroinflammation and Neurodegeneration in Multiple Sclerosis: Are Oligodendrocyte Precursor Cells a Nexus of Disease?	Psenicka MW, Smith BC, Tinkey RA, Williams JL/2021
Nanocurcumin is a potential novel therapy for multiple sclerosis by influencing inflammatory mediators	Dolati S, Ahmadi M, Aghebti-Maleki L, et al./2018
The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation in multiple sclerosis: Clues for other neuroinflammatory diseases	Chiurchiù V, van der Stelt M, Centonze D, Maccarrone/2018
Neurodegeneration in multiple sclerosis: novel treatment strategies	Luessi F, Siffrin V, Zipp F/2012
Multiple sclerosis: New insights and trends	Inglese M, 2006

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

3.1 HETEROGENEIDADE DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

A heterogeneidade da resposta imunológica na EM é amplamente reconhecida, refletindo-se na variabilidade clínica observada entre os pacientes. Estudos recentes têm identificado perfis imunológicos distintos em subgrupos de pacientes com EM, sugerindo que diferentes mecanismos imunológicos podem estar presentes na progressão da doença. Essa heterogeneidade celular pode influenciar a eficácia e a resposta individual às terapias disponíveis, destacando a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas e adaptadas às características imunológicas de cada paciente. Entre os subtipos identificados e com maior base científica estão:

3.1.1 Subtipos de Células T

Estudos têm identificado uma variedade de subpopulações de células T envolvidas na patogênese da EM. As células T helper (Th) incluem subtipos como Th1, Th17 e Th2, cada um com perfis distintos de citocinas e funções imunorregulatórias. Enquanto as células Th1 são tradicionalmente associadas à inflamação mediada por interferon-gama (IFN- γ), as células Th17 têm sido implicadas na indução de respostas inflamatórias mais patogênicas, com a produção de interleucina-17 (IL-17) e outras citocinas pró-inflamatórias. Por outro lado, células T reguladoras (Tregs) desempenham um papel importante na regulação da resposta

imunológica e na manutenção da tolerância imunológica. (ELLWARDT; ZIPP, 2014), (ROSSI et al., 2017).

3.1.2 Linfócitos B

Além das células T, os linfócitos B também desempenham um papel significativo na patogênese da EM. Estudos têm demonstrado que os linfócitos B podem atuar como apresentadores de antígenos, secretar citocinas e produzir autoanticorpos contra componentes do sistema nervoso central. Além disso, a formação de folículos linfoides ectópicos em meninges inflamadas tem sido associada à progressão da doença e à neurodegeneração. (ROSSI et al., 2017)

3.1.3 Microglia e Macrófagos

As células do sistema mononuclear fagocitário, incluindo microglia residente no SNC e macrófagos infiltrantes, desempenham um papel fundamental na resposta imunológica e na remoção de detritos celulares no contexto da EM. Estas células podem exibir fenótipos pró-inflamatórios ou anti-inflamatórios, dependendo do ambiente microambiental e das moléculas sinalizadoras presentes (TOSCANO; PATTI, 2020). Além disso, a compreensão dos mecanismos que regulam essa heterogeneidade pode fornecer informações importantes para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas mais direcionadas e eficazes. Por exemplo, identificar marcadores imunológicos específicos associados a estes diferentes perfis da doença.

Portanto, a investigação da heterogeneidade imunológica na EM não apenas oferece uma compreensão mais profunda da patogênese da doença, mas também tem implicações importantes para o tratamento e o manejo clínico dos pacientes.

3.1.4 Papel das Citocinas

As citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel central na indução e perpetuação da neuroinflamação na EM. O Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), por exemplo, é uma citocina proeminente que tem sido associada à ativação de células imunológicas e à neurodegeneração no SNC de pacientes com EM (HERRANZ et al., 2016). Da mesma forma, a IL-17, produzida por células Th17, tem sido implicada na patogênese da doença, exacerbando a inflamação e contribuindo para a destruição da mielina (HEITMANN et al., 2020). O entendimento dos mecanismos pelos quais essas citocinas influenciam a progressão da EM é crucial para o desenvolvimento de terapias direcionadas e mais eficazes. Estratégias

terapêuticas que visam neutralizar ou modular a atividade dessas citocinas no contexto da EM representam uma abordagem plausível prevenir danos adicionais ao SNC.

3.1.5 Barreira Hematoencefálica

Estudos têm demonstrado que a BHE em pacientes com EM apresenta alterações estruturais e funcionais significativas. Essas alterações incluem a diminuição da expressão de proteínas de junção apertada e a perda da integridade da membrana vascular, permitindo a permeabilidade aumentada da BHE a células imunológicas, citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores inflamatórios, tornando o processo inflamatório retroalimentativo em diferentes regiões cerebrais, culminando em um estado de estresse oxidativo (KHAIBULLIN et al., 2017).

A entrada de células imunológicas, como linfócitos T e macrófagos, através da BHE para o SNC desencadeia e amplifica a resposta inflamatória no microambiente cerebral. Além disso, a presença de moléculas pró-inflamatórias, como citocinas e quimiocinas, no SNC contribui para a ativação e recrutamento contínuo de células imunológicas da microglia, perpetuando o ciclo de neuroinflamação na EM (KHAIBULLIN et al., 2017), (WANG et al., 2018).

Preservar a integridade da BHE é essencial para controlar a neuroinflamação e prevenir danos neuronais progressivos na EM. Abordagens terapêuticas destinadas a fortalecer as junções da BHE, modular a expressão de proteínas de adesão e reduzir a permeabilidade vascular estão sendo investigadas como potenciais intervenções para restaurar a função protetora da BHE em pacientes com EM.

3.1.6 Estratégias de Modulação Imunológica

Os inibidores de linfócitos T ativados, como o fingolimode e o siponimode, são exemplos de agentes moduladores seletivos de células T que têm se mostrado eficazes no tratamento da EM. Esses medicamentos atuam ligando-se a receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P) nas células T, impedindo sua migração dos gânglios linfáticos para o SNC, onde exercem efeitos pró-inflamatórios. Dessa forma, reduzem a resposta autoimune e a neuroinflamação, contribuindo para a prevenção de surtos de recaída e atraso na progressão da doença (ELLWARDT; ZIPP, 2014).

Além dos inibidores de linfócitos T, as terapias biológicas direcionadas a citocinas específicas também mostraram eficácia no controle da neuroinflamação na EM. Por exemplo, o uso de anticorpos monoclonais anti-TNF- α , como o adalimumabe, e anticorpos anti-IL-17, como o secuquinumabe, tem demonstrado benefícios significativos na redução da atividade da

doença e na preservação da função neurológica em pacientes com EM (FAHIMEH LAVI ARAB et al., 2024). Essas terapias atuam inibindo seletivamente as citocinas pró-inflamatórias envolvidas na patogênese da EM, reduzindo a ativação e a migração de células imunológicas para o SNC e diminuindo a neuroinflamação (LOU et al., 2017).

3.1.7 Terapias Neuroprotetoras

A excitotoxicidade, caracterizada pela ativação excessiva de receptores de glutamato, desempenha um papel crucial na neurodegeneração progressiva observada na EM. O glutamato, um neurotransmissor excitatório, em quantidades excessivas, pode levar à ativação de receptores NMDA e AMPA, desencadeando eventos neurodegenerativos (CHIURCHIÙ et al., 2018). Novas terapias buscam modular a sinalização do glutamato, seja bloqueando diretamente os receptores excitatórios ou modulando suas vias de sinalização, com o intuito de reduzir a toxicidade neuronal associada à superativação glutamatérgica (PSENICKA et al., 2021).

O estresse oxidativo, resultante do desequilíbrio entre a produção de radicais livres e os mecanismos antioxidantes endógenos. Agentes neuroprotetores, como antioxidantes, buscam neutralizar os radicais livres e reduzir os danos oxidativos no tecido neural. Substâncias como a vitamina E, o ácido alfa-lipóico e a glutathione são exemplos de antioxidantes investigados para proteger os neurônios e mitigar os efeitos do estresse oxidativo na EM (DOLATI et al., 2018).

A eficácia e a segurança das terapias neuroprotetoras têm sido avaliadas em estudos pré-clínicos e clínicos. Modelos animais proporcionam fundamentação sobre os efeitos dessas terapias em condições controladas, enquanto ensaios clínicos buscam validar esses resultados em pacientes com EM. Além disso, a investigação dos mecanismos de ação e a identificação de biomarcadores associados à resposta terapêutica são aspectos cruciais para entender o impacto dessas intervenções no contexto da EM.

3.1.8 Desafios na Tradução Clínica

Apesar dos avanços significativos na compreensão dos mecanismos da esclerose múltipla (EM), a tradução dessas descobertas para a prática clínica enfrenta desafios importantes. Um dos principais desafios é a identificação de biomarcadores sensíveis e específicos que possam prever a atividade da doença, o risco de progressão e a resposta ao tratamento (KORIEEM, 2016). Além disso, a heterogeneidade da doença, tanto em termos de apresentação clínica quanto de resposta terapêutica, dificulta a aplicação de abordagens padronizadas de tratamento (LUESSI; SIFFRIN; ZIPP, 2012). A individualização do

tratamento, levando em consideração fatores genéticos, imunológicos e ambientais de cada paciente mostra-se ainda como um desafio.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão abrangente, investigamos os mecanismos subjacentes à neuroinflamação na esclerose múltipla (EM) e suas implicações terapêuticas. É evidente que a heterogeneidade imunológica desempenha um papel crucial na progressão da doença, com diferentes perfis imunológicos sendo identificados em subgrupos de pacientes. Isso destaca a necessidade premente de abordagens terapêuticas personalizadas para atender às características individuais de cada paciente com EM.

A disfunção da barreira hematoencefálica como um ponto crítico na patogênese da EM. A alteração na permeabilidade da barreira hematoencefálica permite a entrada de células imunológicas e citocinas pró-inflamatórias no sistema nervoso central, exacerbando a resposta inflamatória e contribuindo para a neurodegeneração. Várias estratégias neuroprotetoras em desenvolvimento, incluindo agentes antioxidantes e moduladores da excitotoxicidade. Essas terapias visam proteger os neurônios e preservar a função cognitiva em pacientes com EM, representando uma abordagem promissora para interromper a progressão da doença.

No entanto, apesar dos avanços promissores, enfrentamos desafios significativos na tradução dessas descobertas para a prática clínica. A identificação de biomarcadores preditivos de resposta terapêutica e a individualização do tratamento continuam sendo áreas críticas de pesquisa.

Em última análise, a colaboração entre pesquisadores, clínicos e pacientes é fundamental para impulsionar o progresso no entendimento e no tratamento da EM. Essa revisão destaca a importância da pesquisa contínua e do desenvolvimento terapêutico para oferecer melhores opções de tratamento e qualidade de vida para os pacientes afetados por essa condição complexa e desafiadora.

REFERÊNCIAS

CARVALHO, L. G. et al. Fatores ambientais envolvidos na Fisiopatologia da Esclerose Múltipla: uma revisão bibliográfica / Environmental factors involved in the Pathophysiology of Multiple Sclerosis: a bibliographic review. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 1, p. 2793–2808, 14 fev. 2022.

CHIURCHIÙ, V. et al. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation in multiple sclerosis: Clues for other neuroinflammatory diseases. *Progress in Neurobiology*, v. 160, p. 82–100, jan. 2018.

DOBSON, R.; GIOVANNONI, G. Multiple sclerosis - a review. *European Journal of Neurology*, v. 26, n. 1, p. 27–40, 18 nov. 2018.

DOLATI, S. et al. Nanocurcumin is a potential novel therapy for multiple sclerosis by influencing inflammatory mediators. *Pharmacological Reports*, v. 70, n. 6, p. 1158–1167, dez. 2018.

ELLWARDT, E.; ZIPP, F. Molecular mechanisms linking neuroinflammation and neurodegeneration in MS. *Experimental Neurology*, v. 262, p. 8–17, dez. 2014.

FAHIMEH LAVI ARAB et al. Evaluation of the immune-modulatory, anti-oxidant, proliferative, and anti-apoptotic effects of nano-silymarin on mesenchymal stem cells isolated from multiple sclerosis patients' adipose tissue sources. *Journal of Functional Foods*, v. 113, p. 105958–105958, 1 fev. 2024.

HEITMANN, H. et al. Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: How neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms. *Multiple Sclerosis Journal*, p. 135245852097227, 12 nov. 2020.

HERRANZ, E. et al. Neuroinflammatory component of gray matter pathology in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, v. 80, n. 5, p. 776–790, 1 nov. 2016.

KOUDRIAVTSEVA, T.; MAINERO, C. Neuroinflammation, neurodegeneration and regeneration in multiple sclerosis: intercorrelated manifestations of the immune response. *Neural Regeneration Research*, v. 11, n. 11, p. 1727, 2016.

KHAIBULLIN, T. et al. Elevated Levels of Proinflammatory Cytokines in Cerebrospinal Fluid of Multiple Sclerosis Patients. *Frontiers in Immunology*, v. 8, 18 maio 2017.

KORIEEM, K. M. M. Multiple sclerosis: New insights and trends. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, v. 6, n. 5, p. 429–440, maio 2016.

LOU, G. et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic strategy for liver diseases. *Experimental & Molecular Medicine*, v. 49, n. 6, p. e346, 16 jun. 2017.

LUESSI, F.; SIFFRIN, V.; ZIPP, F. Neurodegeneration in multiple sclerosis: novel treatment strategies. *Expert Review of Neurotherapeutics*, v. 12, n. 9, p. 1061–1076; quiz 1077, 1 set. 2012.

NAEGELE, M.; MARTIN, R. The good and the bad of neuroinflammation in multiple sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology*, p. 59–87, 2014.

PSENICKA, M. W. et al. Connecting Neuroinflammation and Neurodegeneration in Multiple Sclerosis: Are Oligodendrocyte Precursor Cells a Nexus of Disease? *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 15, 21 jun. 2021.

ROSSI, S. et al. Neuroinflammation drives anxiety and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, v. 89, n. 13, p. 1338–1347, 25 ago. 2017.

TOSCANO, S.; PATTI, F. CSF biomarkers in multiple sclerosis: beyond neuroinflammation. *Neuroimmunology and Neuroinflammation*, v. 2020, 21 ago. 2020.

WANG, K. et al. The Properties of Cytokines in Multiple Sclerosis: Pros and Cons. *The American Journal of the Medical Sciences*, v. 356, n. 6, p. 552–560, 1 dez. 2018.