



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Abordagem Nutricional na Esclerose Múltipla

Nutritional Approach on Multiple Sclerosis

Cristiana Pinho Silva

Orientada por: Dra. Sandra Manuela Cunha Cardoso de Faria

Revisão Temática

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2019

Resumo

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune, crónica e inflamatória do sistema nervoso central (SNC), caracterizada pela desmielinização e lesão axonal. O início da doença ocorre normalmente em jovens adultos, entre os 20 e os 40 anos de idade, sendo mais frequente no sexo feminino. As lesões ocorrem em momentos diferentes e em locais distintos do SNC, pelo que podem ser consideradas várias formas da doença.

A EM é uma doença complexa com etiologia multifatorial, causada pela combinação de fatores genéticos e ambientais. A alimentação é um possível fator envolvido na patogénese da doença.

O papel da nutrição na EM ainda não está totalmente esclarecido e atualmente não existe nenhuma dieta específica.

Uma vez diagnosticada a doença, a função do nutricionista será avaliar o estado nutricional do doente e, atuar corrigindo possíveis desequilíbrios nutricionais, prevenindo a perda ou ganho de peso, a desidratação, minimizando desta forma, a sintomatologia associada à doença e melhorando a qualidade de vida do doente.

A adoção de uma alimentação saudável, rica em hortofrutícolas e peixe gordo poderá ser benéfica para estes doentes, assim como a prescrição de suplementação quando necessário. Os trabalhos realizados até à data são encorajadores, no entanto, é necessário sem dúvida mais investigação, com a esperança de ser encontrada uma forma de prevenção e, possivelmente, uma cura para esta doença incapacitante.

Palavras-chave: esclerose múltipla, alimentação, nutrição, suplementação

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune, chronic and inflammatory disease of the central nervous system (CNS), characterized by demyelination and axonal lesion. The onset of the disease usually occurs in young adults, between 20 and 40 years of age with more incidence in women. Lesions occur at different times and in different CNS locations, so various forms of the disease can be considered.

MS is a complex disease with a multifactorial etiology, caused by the combination of genetic and environmental factors. Diet is a possible factor involved in the pathogenesis of the disease. The role of nutrition in MS is not yet fully understood and there is currently no specific diet.

Once diagnosed the disease, the function of the nutritionist will be to assess the nutritional status of the patient, and act to correct possible nutritional imbalances, preventing weight loss or dehydration, thus minimizing the symptoms associated with the disease, improving the quality of life in MS patients. Adopting a healthy and balanced diet rich in fruit and vegetables may be beneficial for these patients, as well as prescribing supplementation when necessary. Studies done until now are encouraging, but more research is undoubtedly needed, hoping to find a way to prevent and possibly cure this disabling disease.

Keywords: multiple sclerosis, diet, nutrition, supplementation

Lista de siglas e acrónimos

EM – Esclerose Múltipla

SNC – Sistema Nervoso Central

SCI – Síndrome Clinicamente Isolada

EMRR – Esclerose Múltipla Remitente Recorrente

EMPS - Esclerose Múltipla Progressiva Secundária

EMPP – Esclerose Múltipla Progressiva Primária

HLA - Antígeno Leucocitário Humano

EBV - Vírus Epstein-Barr

IMC - Índice de Massa Corporal

L_{Th1} - Linfócitos Th1

BHE - Barreira Hematoencefálica

TFN- α - Fator de Necrose Tumoral alfa

IL-1 – Interleucina-1

INF- γ – Interferão – gama

RM – Ressonância Magnética

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

AP-1 - Proteína Ativadora

NF- κ B - Fator de Transcrição Nuclear kappa B

EAE – Encefalite Autoimune Experimental

LPS - Lipopolissacarídeo

AhR- Recetor de de hidrocarboneto de arila

VET – Valor Energético Total

AGPI - Ácidos gordos polinsaturados

ALA - Ácido alfa-linolénico

EPA - Ácido Eicosapentanóico

DHA - Ácido Docosahexaenóico

AA - Ácido Araquidónico

Sumário

| | |
|---|-----|
| Resumo..... | i |
| Abstract..... | ii |
| Lista de siglas e acrónimos | iii |
| Introdução | 1 |
| 1. Esclerose Múltipla | 2 |
| 1.1. Epidemiologia..... | 2 |
| 1.2. Classificação | 3 |
| 1.3. Etiologia..... | 3 |
| 1.4. Patologia | 5 |
| 1.5. Manifestações clínicas | 6 |
| 1.6. Diagnóstico..... | 7 |
| 1.7. Tratamento..... | 7 |
| 2. Abordagem Nutricional e Alimentar..... | 8 |
| 2.1. Ácidos Gordos..... | 9 |
| 2.2. Restrição energética..... | 10 |
| 2.3. Vitaminas..... | 11 |
| 2.4. Estado nutricional..... | 12 |
| Análise crítica..... | 13 |
| Conclusão..... | 14 |
| Referências..... | 15 |

Introdução

Uma das funções do sistema imunológico é proteger o hospedeiro de agentes infecciosos. ⁽¹⁾ No entanto, quando os mecanismos de defesa se direcionam contra o próprio hospedeiro surgem as doenças autoimunes. ⁽²⁾

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune ⁽³⁻⁸⁾, crônica e inflamatória ⁽³⁾⁽⁵⁾⁽⁷⁾ do sistema nervoso central (SNC), caracterizada pela desmielinização e lesão axonal. ⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁹⁾ Foi descrita pela primeira vez em 1868, pelo neurologista francês Jean Martin Charcot. Denominou a doença como "esclerose em placas" como referência à desmielinização que ocorre em múltiplas áreas, principalmente da substância branca do cérebro, cerebelo e medula espinal, constituída sobretudo por fibras nervosas revestidas por mielina. ⁽¹⁰⁾

Esta doença caracteriza-se por uma grande variabilidade quanto à sua forma de apresentação, sintomatologia e evolução. A etiologia exata da EM ainda é um mistério apesar de muitas décadas de pesquisa. A evidência mostra que é uma doença complexa com etiologia multifatorial, causada pela combinação de fatores genéticos e ambientais. ⁽⁴⁾⁽¹¹⁾

Atualmente, não existe consenso de qual a dieta que poderá impedir a progressão da doença. ⁽¹¹⁾ Desta forma, o papel da dieta e da suplementação nutricional tem vindo a ser estudado, como possível terapêutica, modulando o estado inflamatório e aliviando a sintomatologia. ⁽⁴⁾ Além disso, a própria doença pode desencadear défices nutricionais, sendo fundamental a sua correção no sentido de melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos doentes.

Assim, a presente revisão tem como objetivos: 1) explorar a EM e as suas características clínicas, 2) rever o papel da intervenção nutricional na EM.

Para o desenvolvimento deste trabalho foi elaborada uma revisão utilizando o motor de busca *PubMed*, tendo sido utilizada a expressão “multiple sclerosis” em combinação com “nutrition”, “diet”, “vitamins”, “fatty acids” e “supplementation”. Foram selecionados artigos até junho de 2019, cujo título e resumo continham as expressões acima mencionadas. Adicionalmente foram consultadas as referências dos artigos pesquisados. Excluíram-se artigos cuja amostra era constituída por crianças e grávidas.

1. Esclerose Múltipla

1.1. Epidemiologia

A EM é mais comum em países desenvolvidos e tem uma prevalência heterogénea em todo o mundo: é mais elevada na América do Norte (140/100.000 habitantes) e na Europa (108/100.000), e mais baixa na Ásia Oriental (2.2/100.000 habitantes) e na África Subsaariana (2.1/100.000). Entre 2008 e 2013, a mediana global da prevalência da EM aumentou de 30/100.000 para 33/100.000. ⁽¹²⁻¹⁴⁾

Segundo a OMS, estima-se que em todo o mundo existam cerca de 2,5 milhões pessoas com EM. Em Portugal, a prevalência ronda os 40/100.000 habitantes. ⁽¹⁴⁾

O início da doença ocorre normalmente em jovens adultos, entre os 20 e os 40 anos de idade, sendo mais frequente no sexo feminino. ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ Embora a explicação para esta diferença ainda não seja clara, as diferenças dos padrões hormonais pode ser uma razão. ⁽¹¹⁾

1.2. Classificação

A evolução da EM é altamente variável. ⁽¹⁵⁾ As lesões ocorrem em momentos diferentes e em locais distintos do SNC, pelo que podem ser consideradas várias formas da doença. A primeira apresentação da doença, designada como síndrome clinicamente isolada (SCI), é um episódio agudo de sintomas neurológicos, afetando os nervos óticos, tronco cerebral ou medula espinal. ⁽⁶⁾⁽¹⁵⁻¹⁹⁾ De acordo com a evolução da doença, a EM pode ser classificada como remitente ou progressiva ⁽¹⁵⁾. Na maioria dos pacientes, a EM é caracterizada por surtos ou ataques com sintomas clínicos recorrentes, seguidos por recuperação total ou parcial, o que define o aparecimento da EM remitente-recorrente (EMRR). ⁽¹⁵⁾ Após 10-15 anos, o padrão torna-se progressivo em 50% dos pacientes. As formas progressivas da EM incluem a EM progressiva secundária (EMPS) e a EM progressiva primária (EMPP). A EMPS é caracterizada por um agravamento gradual dos sintomas entre as recaídas, podendo haver intervalos curtos de remissão, embora esses períodos diminuam com tempo e sejam frequentemente acompanhados por uma progressão da gravidade dos sintomas. ⁽²⁰⁾ Já a EMPP é diagnosticada quando há ausência de qualquer recaída anterior, com lesões irreversíveis com pouco ou nenhum alívio sintomático, com declínio funcional constante e progressivo. ⁽¹⁵⁾⁽¹⁷⁾

1.3. Etiologia

A EM não é considerada uma doença hereditária. Contudo, sabe-se que fatores genéticos contribuem para o risco de desenvolver a doença. ⁽²⁰⁾⁽²¹⁾ O risco é maior

na primeira geração (2,77%), relativamente à segunda (1.02%) e terceira (0.88%), quando comparados com a população em geral. ⁽²²⁾ Além disso, vários estudos mostram que existe um maior risco da doença em irmãos, principalmente em gémeos monozigóticos (20-30%). ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾⁽²²⁾

A suscetibilidade genética tem sido associada a genes específicos, nomeadamente uma região do antígeno leucocitário humano (HLA), localizada no cromossoma 6 (6p21). A região HLA de classe II tem maior influência, sendo o HLA-DRB1 * 15.01 o locus de suscetibilidade mais forte, conferindo um risco três vezes superior. ⁽¹⁶⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾

Além da componente genética, outros fatores têm sido associados ao aumento do risco de desenvolver EM: a latitude ⁽²⁰⁾, a vitamina D ⁽²⁰⁾⁽²⁵⁻²⁸⁾, alguns agentes infecciosos, como o vírus Epstein-Barr (EBV) ⁽²⁰⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾, a obesidade ⁽³¹⁾⁽³²⁾ e o tabagismo ⁽¹⁷⁾⁽²⁰⁾⁽²³⁾.

Verifica-se um aumento da incidência da EM quanto mais elevada for a latitude em relação ao equador. ⁽²⁰⁾⁽³³⁾ Estudos de populações emigrantes mostram que indivíduos que emigram antes da adolescência têm o risco do seu novo país enquanto que aqueles que emigram depois da adolescência mantêm o risco do seu país de origem. ⁽²⁰⁾ Por outro lado, a variabilidade geográfica da EM e a distância ao equador podem estar relacionados com a exposição solar e, conseqüentemente, com os níveis de vitamina D. Níveis séricos baixos de vitamina D estão associados a um aumento do risco de EM. ⁽¹⁸⁾

Os fumadores têm um maior risco de desenvolver EM. ⁽²⁰⁾ Estudos mostram que as mulheres fumadoras nos EUA têm uma incidência 60% maior de EM quando comparadas com as que nunca fumaram. ⁽²⁰⁾⁽³⁴⁾

A obesidade, particularmente durante a adolescência, também tem sido identificada como um fator de risco da EM. ⁽⁷⁾ Um elevado Índice de Massa Corporal (IMC) antes dos 20 anos está associado a um risco duas vezes superior. ⁽³⁵⁾

1.4. Patologia

O SNC é constituído pelo encéfalo e medula espinal. A EM tem como principal característica fisiopatológica a formação de lesões (“placas”), principalmente na substância branca do cérebro e na medula espinal. ⁽³⁶⁾

A mielina é a bainha protetora que envolve os axónios dos neurónios e permite o aumento da velocidade de propagação dos impulsos nervosos, levando uma resposta neuronal mais rápida. Quando a bainha de mielina é destruída (desmielinização), o impulso nervoso é incapaz de atravessar o segmento desmielinizado e a velocidade condução elétrica saltatória diminui. ⁽³⁷⁾

A EM resulta de uma reação autoimune mediada pelos linfócitos Th1 (L_{Th1}) na mielina dos antigénios. O processo inicial compreende o aparecimento de linfócitos T reativos na circulação sanguínea e a desregulação dos processos imunológicos reguladores, possivelmente pela combinação de fatores ambientais com a predisposição genética. Os linfócitos T autoreativos (sobretudo linfócitos TCD4+ Th1 e TCD4+ Th17) migram para o SNC, através da barreira hematoencefálica (BHE). ⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾

Uma vez no SNC, os linfócitos T reagem com antígenos de mielina e produzem citocinas pro-inflamatórias, nomeadamente a interleucina-1 (IL-1), o fator de necrose tumoral alfa (TFN- α) e o interferão - gama (INF- γ), provocando a lesão dos oligodendrócitos e da membrana de mielina. O processo inflamatório destrói a BHE,

devido à adesão dos linfócitos às células endoteliais, aumentando a permeabilidade vascular. Além disso, os linfócitos B e os macrófagos são recrutados como parte da resposta inflamatória. Os linfócitos B produzem bandas oligoclonais e libertam citocinas que degradam a bainha de mielina, enquanto que os macrófagos fagocitam os oligodendrócitos e conseqüentemente ocorre destruição dos axónios. Desta destruição, surgem os sintomas associadas à EM. ⁽³⁷⁻⁴¹⁾

Um outro tipo de linfócitos, linfócitos T citotóxicos CD8+, desempenham também um papel na fisiopatologia da EM, reconhecendo e destruindo de forma direta os oligodendrócitos e os axónios que expressem na sua superfície antigénios MHC-I20. ⁽⁴¹⁾

1.5. Manifestações clínicas

Os sintomas da EM são amplos e podem incluir défices físicos, neuropsiquiátricos e cognitivos e variam de acordo com a localização e severidade das lesões do SNC. ⁽⁴⁾⁽⁶⁾

A neurite ótica é um dos primeiro e mais comuns sintomas da EM e ocorre em cerca de 20% dos pacientes. É caracterizada por uma perturbação visual aguda devido à lesão dos nervos óticos ⁽⁶⁾, com queixas de visão turva, diminuição da acuidade visual, diplopia, escotomas e dor periorbital com o movimento ocular. ⁽²⁰⁾

Outros possíveis sintomas incluem: fraqueza motora, parestesias ou dormência, falta de coordenação, problemas na fala e audição, dor neuropática, comprometimento esfinteriano que se apresenta sob a forma de incontinência ou retenção urinária e fecal, disfunção sexual, défices cognitivos (transtornos do humor, euforia, ansiedade) e neuropsiquiátricos, como a depressão, que está presente em 50,3% de pacientes. ⁽⁶⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾

A fadiga é um dos sintomas mais prevalentes na EM e uma das causas mais comuns de perda de qualidade de vida nestes pacientes. É considerado o sintoma mais debilitante e relatado em 75%-95% dos pacientes. ⁽⁴⁴⁾

1.6. Diagnóstico

Para o diagnóstico da EM são utilizados critérios que se baseiam sobretudo em dados clínicos e de imagem. ⁽⁴⁵⁾

A Ressonância Magnética (RM) é um dos testes de diagnóstico mais utilizados para detectar lesões de EM no SNC, através do contraste intravenoso com gadolínio, que facilita a visualização de lesões mais recentes. No entanto, não é um teste definitivo. ⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾ A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), através da punção lombar, também é um método utilizado, permitindo observar a presença de bandas oligoclonais em casos de EM. ⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁸⁾

Para confirmação do diagnóstico são utilizados os critérios de McDonald: (1) critério de disseminação espacial (pelo menos dois ataques diferentes em locais diferentes do SNC), (2) critério de disseminação no tempo (pelo menos dois ataques diferentes em momentos diferentes). ⁽⁶⁾⁽⁴⁵⁾

1.7. Tratamento

Atualmente, não existe nenhuma medicação que impeça ou reverta totalmente a deterioração neurológica progressiva. No entanto, é frequente a utilização de imunossuppressores, anti-inflamatórios e glicocorticóides. ⁽⁴⁹⁾

Em Dezembro de 2017, foram aprovados 15 medicamentos modificadores da evolução da EM. Este incluem o IFN- β , o acetato glatirâmero, anticorpos

monoclonais como natalizumab e ocrelizumab e agentes orais de pequenas moléculas tais como fingolimod, cladribina, teriflunomida e dimetil fumarato. ⁽⁶⁾

O IFN- β e o acetato de glatirâmero são usados no tratamento da EMRR, reduzindo as recaídas em cerca de 30% e diminuindo o número de lesões ativas no cérebro.

⁽⁶⁾⁽¹⁸⁾ O natalizumab e ocrelizumab inibem a passagem dos linfócitos através BHE e podem reduzir as taxas de recaída em cerca de 60-75%. ⁽⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽⁴⁹⁾

2. Abordagem Nutricional e Alimentar

O objetivo da intervenção nutricional na EM é diminuir a inflamação, aliviando a sintomatologia associada à doença, atrasando assim sua progressão. Até à data, várias dietas têm sido testadas: dieta Paleolítica, de MacDougal, sem glúten, de Swank, no entanto nenhuma demonstrou eficácia. ⁽⁵⁰⁾

Na EM os fatores de transcrição envolvidos na inflamação e autoimunidade, a proteína ativadora-1 (AP-1) e a fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B), são ativados e induzem a produção de moléculas pró-inflamatórias, tais como: TFN- α , interleucina-1 β (IL-1 β), IFN- γ , prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos. ⁽³⁾⁽⁵¹⁾

Vários estudos mostram que dietas hiperenergéticas, ricas em gorduras saturadas e ácidos gordos “*trans*” regulam positivamente a atividade do NF- κ B e AP-1, promovendo inflamação, enquanto que a restrição energética, os antioxidantes, os ácidos gordos polinsaturados n-3 exercem o efeito contrário. ⁽³⁾⁽⁵¹⁾

Além disso, estudos recentes da EAE (Encefalite Autoimune Experimental), modelo experimental animal que se assemelha à patologia e sintomas da EM, sugerem que a condição pró-inflamatória resultante da alteração da população bacteriana intestinal está associada ao desenvolvimento de doenças autoimunes, em particular a EM. Dietas hiperenergéticas, ricas em ácidos gordos saturados de

origem animal podem levar a alterações qualitativas e quantitativas da composição da microbiota intestinal (de *bacteroidetes* para *firmicutes* e *mollicutes*), com aumento da permeabilidade intestinal. Na presença de uma microbiota disbiótica, o lipopolissacarídeo (LPS) aumenta e são ativados os receptores de hidrocarboneto de arila (AhR) e as células pró-inflamatórias Th17, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias. ⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾

Uma vez que os lípidos fazem parte da constituição do tecido nervoso, é importante garantir a sua adequada ingestão que, de acordo com as recomendações deve ser 30% do valor energético total (VET), embora os ácidos gordos saturados devam ser restritos a menos de 20g por dia. ⁽⁵⁴⁾

O aporte proteico é especialmente importante para doentes com EM, sobretudo os que têm locomoção reduzida, uma vez que têm um elevado risco de desenvolver úlceras de pressão ou que tiveram perda de peso não intencional. A ingestão de proteína recomendada é de 0,9 g/kg por dia ou cerca de 15-20% do VET para preservação da massa magra. ⁽⁵⁴⁾ Os HC são fundamentais para manter a energia. Para tal, a sua ingestão deve ser cerca de 55% do VET. ⁽⁵⁴⁾

2.1. Ácidos Gordos

Swank *et. al* iniciou uma investigação que avaliou pacientes durante 50 anos com uma dieta com baixo teor de gorduras saturadas. Verificou uma redução na frequência e gravidade das recaídas, menor incapacidade e mortalidade quando os pacientes consumiram ≤ 20 g de gordura saturada/dia. ⁽⁷⁾ Pacientes que consumiam 10-15 g por dia ou menos de gordura saturada tinham elhores níveis de energia e menos cansaço. ⁽⁷⁾⁽⁵⁸⁾ Por outro lado, ingestão de gordura saturada de

aproximadamente 20 a 42g/dia associa-se a um aumento da incapacidade e da mortalidade. ⁽⁷⁾

Os ácidos gordos polinsaturados (AGPI) fazem parte da constituição do SNC, sendo componentes do tecido cerebral e da bainha de mielina. ⁽¹¹⁾⁽⁵⁵⁾ A composição de AGPI das membranas celulares é em grande parte dependente da ingestão alimentar. ⁽⁵⁵⁾ Os AGPI classificam-se em duas séries: ómega-3 (n-3) e o ómega-6 (n-6). Entre os ácidos gordos n-3 destacam-se o ácido alfa-linolénico (ALA), precursor do ácido eicosapentanóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA). ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾ Da série ómega 6, destaca-se o ácido linoleico, precursor do ácido araquidónico (AA), que são precursores de prostaglandinas e tromboxanos da série 2 (PGE 2 e TXA 2) e leucotrienos da série 4 (LTB 4), com função pro-inflamatória. ⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁸⁾ O EPA e o DHA são precursores das prostaglandinas e tromboxanos da série 3 (PGI 3 e TXA 3) e leucotrienos da série 5 (LTB 5), mediadores com atividade anti-inflamatória. O EPA e o DHA competem com o AA pelas enzimas das vias da cicloxigenase e 5-lipoxigenase levando à produção de eicosanóides com atividade anti-inflamatória. ⁽⁵⁵⁻⁵⁹⁾

Num estudo ⁽⁶⁰⁾, que acompanhou cerca de 200.000 mulheres durante 18 anos, foram identificados 195 casos incidentes de EM. Verificou-se uma tendência não significativa entre o elevado consumo de ALA e a menor incidência de EM.

Arganoff *et al.* ⁽⁶⁾ não só mostrou que o consumo carne vermelha estava associado a um aumento do risco de EM, como também constatou que vegetais, nozes e peixe se associavam a um risco reduzido de EM.

2.2. Restrição energética

A restrição energética também tem sido equacionada na EM. Estudos experimentais mostram que ratos alimentados com uma dieta severamente restrita em calorias (66% de restrição) estavam protegidos do desenvolvimento da EAE. (7)(67) Outras experiências em ratos com dieta hipoenergética restrita em 40% mostraram diminuição da gravidade da EAE, bem como redução da inflamação, desmielinização e lesão axonal. (7)(61-64)

2.3. Vitaminas

Estudos clínicos mostram que os antioxidantes têm um papel benéfico na EM. Particularmente, os polifenóis (luteolina, quercetina, curcumina, epigallocatequina-3-galato e resveratrol) e as vitaminas (A,C, E, B12). (66-69) Em modelos animais da EM estes compostos têm efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, com reduzida desmielinização e lesão axonal, provavelmente através de uma indução da regeneração da mielina e neuroproteção do processo inflamatório. As vitaminas são os suplementos mais procurados, mostrando eficácia principalmente sob a forma de multivitamínicos. (65-69)

A vitamina D representa uma das moléculas mais promissoras no tratamento da EM. (3) A deficiência de vitamina D tem sido associada ao aparecimento e suscetibilidade da doença bem como à incapacidade e progressão da mesma. É uma hormona esteroide, importante para a absorção de cálcio e para o crescimento ósseo. Vários estudos mostram que a maior ingestão de vitamina D está associada a um menor risco de desenvolver EM. (27)(28)(70)

Num estudo que incluiu duas coortes de enfermeiras, *Nurses' Health Study* (NHS), no qual 92253 mulheres foram acompanhadas entre 1980 e 2000, e o *Nurses'*

Health Study II (NHS II), com 95310 mulheres entre 1991 e 2001, constatou-se que o consumo de vitamina D sob a forma de suplemento estava associado à diminuição de 40% do risco de EM. No entanto, uma vez que a suplementação foi sob multivitaminas não foi possível excluir o viés pela presença de outros micronutrientes. ⁽⁶⁰⁾

Um outro estudo prospectivo com 7 milhões de militares, conclui que níveis séricos mais elevados de vitamina D estava associado a um menor risco de desenvolver EM. Por cada 50 nmol/L de aumento de 25(OH)D, o risco de EM diminui em cerca de 41%. ⁽⁷¹⁾

2.4. Estado nutricional

As deficiências neurológicas que acompanham a evolução da doença podem ter implicações nutricionais, sendo fulcral o acompanhamento nutricional destes doentes. É importante a monitorização do peso, uma vez que estes podem apresentar aumento do peso, como consequência da fadiga e consequentemente diminuição da atividade física, aliado à administração de glicocorticóides e antidepressivos. Por outro lado, quando presente a disfagia, por lesão dos nervos cranianos VII, IX, X e XII, a ingestão alimentar pode ficar comprometida, resultando em perda de peso, malnutrição e desidratação. Desta forma, deve alterar-se a consistência dos alimentos, recorrendo ao espessamento das refeições. Estas devem ser pequenas e frequentes ao longo do dia. A hidratação é de extrema importância nestes doentes, não só em casos de disfagia, mas também em casos de disfunção urinária. Estes doentes podem também apresentar obstipação ou incontinência fecal. Assim, quando presente a obstipação deve aconselhar-se o consumo de fibras e em casos de incontinência fecal a sua diminuição. ⁽³⁾⁽⁵⁴⁾

Análise crítica

O papel da nutrição na EM ainda não está totalmente esclarecido e atualmente não existe nenhuma dieta específica para a sua prevenção nem tratamento, talvez devido à sua complexidade. No entanto, e tendo em conta a evidência científica, já existem alguns resultados promissores que permitem fazer algumas recomendações.

Uma vez diagnosticada a doença, a função do nutricionista será avaliar o estado nutricional do doente, e atuar corrigindo possíveis desequilíbrios nutricionais, prevenindo a perda ou ganho de peso, a desidratação, minimizando desta forma, a sintomatologia associada à doença e melhorando a qualidade de vida do doente. Importa ainda salientar que com a evolução da doença, as deficiências neurológicas podem ter implicações, nomeadamente a disfagia, sendo crucial a intervenção nutricional com vista a evitar défices nutricionais.

Assim, no seguimento desta revisão, parece que alimentos com função pró-inflamatória, como os ácidos gordos saturados, ativam as vias inflamatórias, enquanto alimentos com função anti-inflamatória regulam o metabolismo oxidativo e a inflamação, tais como os ácidos gordos n-3. Desta forma, o doente com EM deve ter uma alimentação saudável rica em alimentos com propriedades antioxidantes como as frutas e hortícolas e a ingestão de peixe deve ser frequente, sobretudo peixe gordo.

Em relação à vitamina D, ainda não há consenso de quais os níveis recomendados de suplementação. No entanto, devem ser realizados rastreios desta vitamina e suplementar em casos de hipovitaminose.

Investigações futuras devem incidir em estudos clínicos, controlados, randomizados e com amostras representativas, no sentido de clarificar o papel da dieta na etiologia, patologia, progressão e terapêutica, assim como definir as doses-terapêuticas de vitamina D, de ácidos gordos e de outras vitaminas.

Conclusão

Ainda existem muitas dúvidas e contradições e, como tal, a informação existente não é suficiente para retirar conclusões absolutas. No entanto, a adoção de uma alimentação saudável poderá ser benéfica. O acompanhamento nutricional deve ser personalizado no sentido de otimizar o estado nutricional do doente e permitir a uma melhor qualidade de vida. O rastreio de desequilíbrios nutricionais e a prescrição de suplementação, se necessário, deverão ser tidos em conta. Os trabalhos realizados até à data são encorajadores, no entanto, é necessário sem dúvida mais investigação, com a esperança de ser encontrada uma forma de prevenção e, possivelmente, uma cura para esta doença incapacitante.

Referências

1. Wang, L., Wang, F.-S., & Gershwin, M. E. (2015) Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of Internal Medicine*. 278(4), 369–395.
2. Gershwin, L. J. (2018). Current and Newly Emerging Autoimmune Diseases. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 48(2), 323–338.
3. Riccio, P., & Rossano, R. (2015). Nutrition Facts in Multiple Sclerosis. *ASN Neuro*.
4. Riccio, P., & Rossano, R. (2017). Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*, 15(1), 75–91
5. Bagur, M. J., Murcia, M. A., Jiménez-Monreal, A. M., Tur, J. A., Bibiloni, M. M., Alonso, G. L., & Martínez-Tomé, M. (2017). Influence of Diet in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 8(3), 463–472
6. Voo, V., O'Brien, T., Butzkueven, H., & Monif, M. (2019). The role of vitamin D and P2X7R in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*
7. Katz Sand, I. (2018). The Role of Diet in Multiple Sclerosis: Mechanistic Connections and Current Evidence. *Current Nutrition Reports*.
8. Caldis-Coutris, N., RD, Namaka, M., MScPharm, PhD, Melanson, M., MD (2002) *Nutritional Management of Multiple Sclerosis*
9. Correale, J., Gaitán, M. I., Ysraelit, M. C., & Fiol, M. P. (2016). Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*
10. Hafler, David A. "Multiple sclerosis." *The Journal of clinical investigation* vol. 113,6 (2004): 788-94.

11. Esposito, S., Bonavita, S., Sparaco, M., Gallo, A., & Tedeschi, G. (2017). The role of diet in multiple sclerosis: A review. *Nutritional Neuroscience*, 21(6), 377–390.
12. Leray, E., Moreau, T., Fromont, A., & Edan, G. (2016). Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, 172(1), 3–13.
13. Oh, J., Vidal-Jordana, A., & Montalban, X. (2018). Multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 1.
14. Bezzini, D., & Battaglia, M. A. (2017). Multiple Sclerosis Epidemiology in Europe. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 141–159.
15. Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sorensen, P. S., Thompson, A. J., ... Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278–286.
16. Mandia, D., Ferraro, O., Nosari, G., Montomoli, C., Zardini, E., & Bergamaschi, R. (2014). Environmental Factors and Multiple Sclerosis Severity: A Descriptive Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(6), 6417–6432
17. Kamm, C. P., Uitdehaag, B. M., & Polman, C. H. (2014). Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Outlook. *European Neurology*, 72(3-4), 132–141.
18. Brownlee, W. J., & Miller, D. H. (2014). Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *Journal of Clinical Neuroscience*, 21(12), 2065–2071.
19. Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A., & Filippi, M. (2005). Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural

- history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *The Lancet Neurology*, 4(5), 281–288
20. Files, D. K., Jausurawong, T., Katrajian, R., & Danoff, R. (2015). Multiple Sclerosis. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 42(2), 159–175.
21. Dyment, D. A., Ebers, G. C., & Dessa Sadovnick, A. (2004). Genetics of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 3(2), 104–110.
22. Robertson, N. P., Fraser, M., Deans, J., Clayton, D., Walker, N., & Compston, D. A. S. (1996). Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain*, 119(2), 449–455
23. Thompson, A. J., Baranzini, S. E., Geurts, J., Hemmer, B., & Ciccarelli, O. (2018). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 391(10130), 1622–1636.
24. Rito, Y., Torre-Villalvazo, I., Flores, J., Rivas, V., & Corona, T. (2018). Epigenetics in Multiple Sclerosis: Molecular Mechanisms and Dietary Intervention. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 18(1).
25. Pierrot-Deseilligny, C., & Souberbielle, J.-C. (2017). Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 14, 35–45.
26. Balbuena, L. D., Middleton, R. M., Tuite-Dalton, K., Pouliou, T., Williams, K. E., & Noble, G. J. (2016). Sunshine, Sea, and Season of Birth: MS Incidence in Wales. *PLOS ONE*, 11(5)
27. Lu, M., McComish, B. J., Burdon, K. P., Taylor, B. V., & Körner, H. (2019). The Association Between Vitamin D and Multiple Sclerosis Risk: 1,25(OH)₂D₃ Induces Super-Enhancers Bound by VDR. *Frontiers in Immunology*, 10.

28. Ascherio, A., Munger, K. L., White, R., Köchert, K., Simon, K. C., Polman, C. H., ... Pohl, C. (2014). Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression. *JAMA Neurology*, 71(3), 306
29. Laurence, M., & Benito-León, J. (2017). Epstein–Barr virus and multiple sclerosis: Updating Pender’s hypothesis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 16, 8–14.
30. Nourbakhsh, B., & Mowry, E. M. (2019). Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 25(3), 596–610.
31. Guerrero-García, J. de J., Carrera-Quintanar, L., López-Roa, R. I., Márquez-Aguirre, A. L., Rojas-Mayorquín, A. E., & Ortuño-Sahagún, D. (2016). Multiple Sclerosis and Obesity: Possible Roles of Adipokines. *Mediators of Inflammation*, 2016, 1–24.
32. Mokry, L. E., Ross, S., Timpson, N. J., Sawcer, S., Davey Smith, G., & Richards, J. B. (2016). Obesity and Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLOS Medicine*, 13(6)
33. Simpson, S., Blizzard, L., Otahal, P., Van der Mei, I., & Taylor, B. (2011). Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(10), 1132–1141.
34. Hernan, M. A. (2001). Cigarette Smoking and Incidence of Multiple Sclerosis. *American Journal of Epidemiology*, 154(1), 69–74.
35. Hedström, A. K., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2012). High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(9), 1334–1336.

36. Lassmann, H., Wolgang, B., Lucchinetti, CF. (2007) The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview. *Brain Pathol*;17: 210–218.
37. Dutta, R., Trapp, BD. (2011) Mechanisms of Neuronal Dysfunction and Degeneration in Multiple Sclerosis. *Prog Neurobiol*. January; 93(1): 1–12
38. Trapp, BD., Nave, KA. (2008) Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci*; 31:247-269
39. Abreu P., Mendonça MT., Guimarães J., & Sá MJ. (2012) Multiple Sclerosis epidemiology, etiopathogenesis, pathophysiology and differential diagnosis, Suplemento 1
40. Frohman, E. M., Racke, M. K., & Raine, C. S. (2006). Multiple Sclerosis — The Plaque and Its Pathogenesis. *New England Journal of Medicine*, 354(9), 942–955.
41. Glass, CK., Saijo, K., Winner, B., Marchetto, MC., Gage, FH. (2010) Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell*; 140(6):918-934
42. Koriem, K. M. M. (2016). Multiple sclerosis: New insights and trends. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6(5), 429–440.
43. Murphy, R., O'Donoghue, S., Counihan, T., McDonald, C., Calabresi, P. A., Ahmed, M. A., ... Hallahan, B. (2017). Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88(8), 697–708.
44. Braley TJ, Chervin RD. (2010) Fatigue in Multiple Sclerosis: Mechanisms, Evaluation, and Treatment. *Sleep*; 33:1061-1067

45. Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17(2), 162–173.
46. Giorgio, A., & De Stefano, N. (2018). Effective Utilization of MRI in the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*, 36(1), 27–34.
47. Fadda, G., Brown, R. A., Longoni, G., Castro, D. A., O'Mahony, J., Verhey, L. H., ... Nandamalavan, D. (2018). MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2(3), 191–204.
48. Reich, D. S., Lucchinetti, C. F., & Calabresi, P. A. (2018). Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 378(2), 169–180.
49. Mulero, P., Midaglia, L., & Montalban, X. (2018). Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 11, 175628641877302.
50. Desvergne, B., Michalik, L., & Wahli, W. (2006). Transcriptional Regulation of Metabolism. *Physiological Reviews*, 86(2), 465–514.
51. Riccio, P. (2011). The molecular basis of nutritional intervention in multiple sclerosis: A narrative review. *Complementary Therapies in Medicine*, 19(4), 228–237.
52. Brown, K., DeCoffe, D., Molcan, E., & Gibson, D. L. (2012). Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease. *Nutrients*, 4(8), 1095–1119

53. Zhang, F., Wang, S., Gan, L., Vosler, P. S., Gao, Y., Zigmond, M. J., & Chen, J. (2011). Protective effects and mechanisms of sirtuins in the nervous system. *Progress in Neurobiology*, 95(3), 373–395.
54. Caldis-Coutris N., Namaka M., Melanson M. (2002) Nutritional management of multiple sclerosis. *CPJ/RPC*, 135(5); 31-40
55. Swank, R. L., & Grimsgaard, A. (1988). Multiple sclerosis: the lipid relationship. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 48(6), 1387–1393.
56. Payne, A. (2001). Nutrition and diet in the clinical management of multiple sclerosis. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 14(5), 349–357.
57. Fetterman JW Jr, Zdanowicz MM. Therapeutic potential of n-3 polyunsaturated fatty acids in disease. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009; 66(13):1169-79
58. Simopoulos, A. P. (1991). Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 54(3), 438–463
59. Estrada, J. A., & Contreras, I. (2019). Nutritional Modulation of Immune and Central Nervous System Homeostasis: The Role of Diet in Development of Neuroinflammation and Neurological Disease. *Nutrients*, 11(5), 1076.
60. Zhang, S. M., Willett, W. C., Hernán, M. A., Olek, M. J., & Ascherio, A. (2000). Dietary Fat in Relation to Risk of Multiple Sclerosis among Two Large Cohorts of Women. *American Journal of Epidemiology*, 152(11), 1056–1064
61. Agranoff, B., & Goldberg, D. (1974). Diet and the geographical distribution of multiple sclerosis. *The Lancet*, 304(7888), 1061–1066

62. Esquifino, A. I., Cano, P., Jimenez-Ortega, V., Fernández-Mateos, M. P., & Cardinali, D. P. (2007). *Journal of Neuroinflammation*, 4(1), 6.
63. Robinson, A. P., Harp, C. T., Noronha, A., & Miller, S. D. (2014). The experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model of MS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 173–189.
64. Piccio, L., Stark, J. L., & Cross, A. H. (2008). Chronic calorie restriction attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Leukocyte Biology*, 84(4), 940–948.
65. Goodman S., Gulick E.E. (2008) Dietary practices of people with multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 10(2); 47-57
66. Yadav V. et al. (2006) Use and self-reported benefit of complementary and alternative medicine among multiple sclerosis patients. *Int J MS Care*. 8; 5-10
67. Moretti, M., Fraga, D. B., & Rodrigues, A. L. S. (2017). Preventive and therapeutic potential of ascorbic acid in neurodegenerative diseases. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 23(12), 921–929
68. Nunes, A. C. de F., & Piuvezam, G. (2019). Nutritional supplementation of vitamin A and health-related outcomes in patients with multiple sclerosis. *Medicine*, 98(25), e16043.
69. Tas Kilic, D., Akdogan, A., Kilic, L., Sari, A., Erden, A., Armagan, B., ... Karaahmetoglu, S. (2018). Evaluation of Vitamin B12 Deficiency and Associated Factors in Patients With Systemic Sclerosis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 24(5), 250–254.
70. Mastronardi, F. G., Min, W., Wang, H., Winer, S., Dosch, M., Boggs, J. M., & Moscarello, M. A. (2004). Attenuation of Experimental Autoimmune

Encephalomyelitis and Nonimmune Demyelination by IFN- plus Vitamin B12: Treatment to Modify Notch-1/Sonic Hedgehog Balance. *The Journal of Immunology*, 172(10), 6418–6426.

71. Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., Howard, N. S., & Ascherio, A. (2006). Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA*, 296(23), 2832.