

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Impactos da suplementação oral de ômega-3 em
pacientes portadores de esclerose múltipla: revisão
de estudos recentes**

Beatriz Aguiar Menossi Pace

**Trabalho apresentado à disciplina
Trabalho de Conclusão Curso II – 0060029,
como requisito parcial para a graduação
no Curso de Nutrição da FSP/USP.**

Orientadora: Dra. Carolina Nicoletti Ferreira Fino

São Paulo
2024

Este trabalho está licenciado sob CC BY 4.0. Para ver uma cópia desta licença, visite
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> © 2 por B



Impactos da suplementação oral de ômega-3 em pacientes portadores de esclerose múltipla: revisão de estudos recentes

Beatriz Aguiar Menossi Pace

**Trabalho apresentado à disciplina
Trabalho de Conclusão Curso II – 0060029,
como requisito parcial para a graduação
no Curso de Nutrição da FSP/USP.**

Orientadora: Dra. Carolina Nicoletti Ferreira Fino

São Paulo

2024

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, Franco e Renata, e aos meus irmãos, Felipe e Leonardo, por me apoiarem em toda minha trajetória pré e durante universidade para alcançar minha tão sonhada formação em Nutrição pela Universidade de São Paulo.

À minha orientadora, Carolina Nicoletti, que me guiou para chegar a conclusão desse trabalho com muita paciência e dedicação.

Pace BAM. Impactos da suplementação oral de ômega-3 em pacientes portadores de esclerose múltipla: revisão de estudos recentes [Trabalho de Conclusão de Curso - Curso de Graduação em Nutrição]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2024

RESUMO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica do sistema nervoso central caracterizada por uma resposta autoimune desregulada, neurodegenerativa, progressiva e inflamatória, que resulta na desmielinização da bainha de mielina. O ômega-3 é um tipo de ácido graxo poliinsaturado encontrado em peixes de água fria, como salmão, sardinha e atum, bem como em algumas sementes e nozes, no qual estudos sugerem propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras nesse ácido graxo, tendo seu consumo com benéfico para pacientes portadores de EM. O presente trabalho busca investigar possíveis efeitos da suplementação oral de ômega-3 na apresentação clínica e sintomatologia da EM, bem como recidivas da doença. Para isso, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases *PubMed*, *Scielo* e *Google Scholar* com o objetivo de obter estudos relacionados aos assuntos supracitados. Os estudos realizados até o momento evidenciam a necessidade de mais pesquisas e de ensaios clínicos para comprovação da relação entre ômega-3 e esclerose múltipla.

Palavras-chave: esclerose múltipla, ômega-3, suplementação, óleo de peixe, inflamação.

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	5
2- REVISÃO DA LITERATURA	8
2.1- ESCLEROSE MÚLTIPLA	8
2.1.1- Prevalência	8
2.1.2- Fatores Etiológicos	8
2.1.3- Fisiopatologia	9
2.1.4- Tratamento	10
2.2- ÔMEGA-3	12
2.2.1- Principais características	12
2.2.2- Capacidade de absorção do corpo humano	12
2.2.3- Alimentos fontes de ômega-3	14
3- OBJETIVO	16
4- MÉTODOS	17
5- RESULTADOS	18
6- DISCUSSÃO	24
7- CONCLUSÃO	26
8- IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA NO CAMPO DE ATUAÇÃO	27
9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

1. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica do sistema nervoso central caracterizada por uma resposta autoimune desregulada, neurodegenerativa, progressiva e inflamatória, que resulta na desmielinização da bainha de mielina (DOSHI; CHATAWAY, 2016). Nesse processo, a mielina, uma substância que protege as fibras nervosas no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), é danificada ou destruída, resultando em uma interrupção ou diminuição na condução dos impulsos elétricos ao longo dos axônios, podendo acarretar em diversos sintomas neurológicos incluindo fadiga, fraqueza muscular, problemas de coordenação e dificuldades cognitivas (ARMON-OMER, A. et al., 2019).

Estima-se que a prevalência da EM varia em diferentes partes do mundo e que afete cerca de 2,8 milhões de pessoas globalmente, sendo mais comum em mulheres do que em homens, com uma proporção de cerca de 3:1 (THOMPSON., et al., 2018). A idade média de início dos sintomas é entre 20 e 40 anos, embora a doença possa ocorrer em qualquer idade (ONTANEDA., et al., 2017). Ademais, estudos epidemiológicos mostram que a prevalência da EM está aumentando ao longo do tempo. Isso pode ser devido a uma combinação de fatores, como melhorias na detecção e diagnóstico da doença, mudanças nos critérios de diagnóstico e possíveis mudanças nos fatores de risco ambientais (BLACK., et al., 2020).

Embora a etiologia da EM ainda não tenha sido totalmente elucidada, é amplamente reconhecido que essa doença é influenciada por diversos fatores, incluindo elementos ambientais de risco, como deficiências vitamínicas, exposição a agentes infecciosos, tabagismo e obesidade (BELBASIS., et al., 2015; LANGER-GOULD., et al.;2013). É importante ressaltar que a alimentação desempenha um papel significativo na regulação da expressão de moléculas pró-inflamatórias relacionadas às vias afetadas em indivíduos com EM. Portanto, a dieta pode ter um impacto tanto positivo quanto negativo na progressão da doença (FITZGERALD., et al., 2018).

Atualmente, já foram descobertos quatro subtipos de EM que possibilitam uma

maior especificidade quando o assunto é o tratamento. De início, na maioria dos pacientes a doença é manifestada na forma “remitente-recorrente” (EMRR), na qual é decorrente de um ataque clínico agudo que pode acontecer em uma ou mais partes do SNC que levam a lesões facilmente identificadas e visíveis na ressonância magnética. Essas lesões resultam na aparição dos primeiros sintomas (LUBLIN., et al., 2014). A EM “Secundária Progressiva” (EMSP) pode ser diagnosticada e definida após uma piora gradual do curso inicial e recidivo da doença, sendo assim pode-se dizer que esse subtipo da doença é atingido quando há a transição da EMRR para a EMSP, todavia ainda não existem estudos suficientes que comprovem critérios claros para determinar esse ponto de transição. Além desses subtipos, existe a EM Primária Progressiva, em que se caracteriza por declínio neurológico insidioso desde o início. Por fim, existe também o subtipo EM Progressiva com Surtos (EMPS), caracterizada por um declínio neurológico constante desde o início, com surtos agudos claros (GHASEMI., et al., 2016).

Em relação ao tratamento para a EM, pode-se destrinchá-lo três categorias, sendo elas tratamentos modificadores da doença (TMDs), manejo de recaída aguda e tratamentos sintomáticos. Os TMDs têm como alvo a neuroinflamação e têm sido eficazes na redução das recidivas da EM. No entanto, seu impacto na neurodegeneração, que é o principal mecanismo da progressão da doença, é limitado. Em recidivas agudas, estuda-se sobre o efeito de esteroides orais e intravenosos, uma vez que corticosteroides tendem a encurtar a duração da recaída. Pacientes com esclerose múltipla (EM) enfrentam uma variedade de sintomas incapacitantes, como fadiga, comprometimento cognitivo, disfunção da bexiga, dor e espasticidade (DOSHI; CHATAWAY, 2016). No entanto, nem todos esses sintomas têm tratamentos eficazes, porém existem diferentes abordagens disponíveis, tanto farmacêuticas quanto não farmacêuticas, para o manejo dos sintomas. É importante identificar e tratar as causas subjacentes dos sintomas, como infecções ou anemia, lidar com fatores desencadeantes, como problemas de sono, e utilizar os tratamentos disponíveis de forma lógica e persistente até obter alívio dos sintomas (THOMPSON., et al., 2018).

A alimentação desempenha um papel importante no manejo da EM, entretanto os mecanismos que os nutrientes agem na fisiopatologia da doença ainda estão sendo estudados (FITZGERALD., et al., 2018). Uma área de pesquisa em destaque é a relação entre a dieta e a inflamação. Acredita-se que a inflamação desempenhe um

papel significativo na progressão da EM. Alguns alimentos podem ter propriedades anti-inflamatórias, enquanto outros podem promover a inflamação. Uma dieta rica em frutas, legumes, grãos integrais, peixes gordurosos (ricos em ômega-3) e gorduras saudáveis, como as encontradas no azeite de oliva, pode ter efeitos anti-inflamatórios e potencialmente benéficos para pessoas com EM (KATZ SAND., 2018).

Nos últimos anos, a suplementação com ômega-3 têm sido objeto de estudo como uma possível intervenção terapêutica para a EM. O ômega-3 é um tipo de ácido graxo poliinsaturado encontrado em peixes de água fria, como salmão, sardinha e atum, bem como em algumas sementes e nozes (ALAMMAR., *et al.*, 2021). Estudos têm sugerido que o ômega 3 pode ter propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras, o que poderia ser benéfico para os pacientes com EM (ARMON-OMER. *et al.*, 2019).

Pensando que a EM é uma doença autoimune em que o sistema imunológico ataca erroneamente o SNC e que isso resulta em inflamação crônica no cérebro e na medula espinhal, levando à destruição da mielina, consumir alimentos que tenham propriedades anti-inflamatórias pode ajudar a reduzir a inflamação e controlar os sintomas da EM. Além disso, a neuroproteção é essencial para preservar a integridade e a função dos neurônios. Alimentação e suplementação com propriedades neuroprotetoras podem ajudar a retardar a progressão da doença, preservar a função neurológica e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (BLACK., *et al.*, 2020).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA

2.1.1 Prevalência

Estima-se que 2,8 milhões de pessoas sofram de EM globalmente em 2020, o que corresponde a uma taxa de 35,9 por 100.000 habitantes. Desde 2013, a prevalência da doença tem aumentado em todas as regiões do mundo. A taxa média de incidência reportada em 75 países é de 2,1 casos por 100.000 pessoas por ano, com média de idade de diagnóstico de 32 anos. Além disso, as mulheres têm o dobro de chances de ser diagnosticadas com EM em comparação com os homens (WALTON *et al.*, 2020).

2.1.2 Fatores Etiológicos

A compreensão da etiologia da EM tem avançado significativamente com o progresso na identificação de variantes genéticas associadas ao risco da doença. Diante dos estudos atuais, os fatores que levam a EM podem depender de variantes genéticas ou fatores ambientais (Goris *et al.*, 2022).

Além das variantes genéticas, a expressão genética e sua regulação desempenham um papel importante na suscetibilidade à doença. A herdabilidade do risco de EM está particularmente enriquecida em regiões regulatórias do genoma, sugerindo que muitas variantes de risco afetam a regulação genética (Goris *et al.*, 2022).

No que diz respeito aos fatores ambientais, sua relação com o risco de EM é amplamente investigada por meio de estudos observacionais, que frequentemente enfrentam problemas como viés de memória e causalidade reversa. Para superar essas limitações, a randomização mendeliana se destaca como uma abordagem alternativa, permitindo avaliar a causalidade ao analisar alelos que afetam fatores

ambientais conhecidos, como níveis de vitamina D e índice de massa corporal (IMC). A randomização mendeliana ajuda a controlar fatores de confusão e fornece uma perspectiva mais precisa sobre a causalidade das correlações observadas. No entanto, essa abordagem também possui suas próprias limitações e suposições, ressaltando a necessidade de mais estudos para entender completamente a interação entre fatores genéticos e ambientais na etiologia da EM (Goris *et al.*, 2022). O vírus *Epstein-Barr* (EBV), a exposição ao sol (raios UVB), o tabagismo e os níveis séricos de vitamina D, combinados com o background genético de um indivíduo, também desempenham papéis importantes na via causal que resulta no desenvolvimento da EM (Dobson; Giovannoni, 2019).

2.1.3 Fisiopatologia

Entende-se que a patogênese da EM se dá a partir de um processo de autoimunidade, no qual células T auxiliares interagem com outras células do sistema imunológico podendo ou não levar a um processo inflamatório. Isso porque na EM há um desbalanço de múltiplas células, como interleucinas e citocinas pró-inflamatórias, que levam ao sistema imune detectar alguma inconformidade. Dessa forma, células apresentadoras de抗ígenos (APCs) liberam substâncias químicas que ajudam a transformar as células T auxiliares em diferentes tipos de células, como Th1, Th2 ou Th17, tendo elas as respectivas funções de produzir substâncias químicas que aumentam a inflamação, produzir substâncias que ajudam a reduzir a inflamação, diminuindo a resposta inflamatória e promovendo a recuperação ou produzir várias substâncias que também podem causar inflamação (GHASEMI *et al.*, 2017).

Outras células que se destacam no processo inflamatório da EM são os linfócitos B, que já possuem evidências na produção de anticorpos patogênicos, como linfoxina e célula T produtora de fator de necrose tumoral alfa (TNA- α). No entanto, eles também produzem uma citocina que ajuda a reduzir a inflamação, chamada interleucina (IL-)10. Assim, os linfócitos B têm efeitos mistos na EM, promovendo ou reduzindo a inflamação (GHASEMI *et al.*, 2017.). Além disso, a produção anormal de imunoglobulina (Ig)G no líquor de indivíduos portadores de EM foi associada aos

linfócitos B, fator que leva a crença de que o processo inflamatório e autoimune da patologia não se restringe à disfunção as células T, mas também da ação dos linfócitos B na ativação da autoimunidade da bainha de mielina (NEGRON *et al.*, 2019).

Por fim, entende-se que o processo inflamatório gerado a partir das interações celulares leva à destruição da barreira hematoencefálica e aumento da permeabilidade vascular, que recruta linfócitos B e macrófagos como resposta inflamatória. Por sua vez, os linfócitos B produzem bandas oligoclonais e liberam citocinas que degradam a bainha de mielina, enquanto os macrófagos fagocitam os oligodendrócitos e, consequentemente, promovem a destruição dos axônios, diminuindo os impulsos nervosos e ocasionando lesões no SNC, que geram sintomas associados à patologia (DUTTA; TRAPP, 2011.).

2.1.4 Tratamento

Ainda hoje não foi identificado um tratamento específico para EM a fim de que a doença deixe de existir ou que as lesões sejam amenizadas (Olascoaga, 2010). Todavia existem algumas estratégias farmacológicas que podem contribuir com o retardar de surtos da patologia e administração dos sintomas (Martinez-Altarriba *et al.*, 2015). Os tratamentos atuais podem ser divididos em três tipos, sendo eles o tratamento dos surtos com corticosteroides, o tratamento para prevenção de surtos e progressão da EM mediante terapia modificadora da doença e o tratamento dos sintomas residuais (Olascoaga, 2010).

O tratamento com corticosteroides, como metilprednisolona e a prednisolona, pode ser administrado via intravenosa e tem objetivo de reduzir a inflamação no SNC a partir da diminuição os danos na barreira hematoencefálica, uma vez que impedem que os leucócitos se fixem nas paredes dos vasos sanguíneos do cérebro e inibem a ação de enzimas destrutoras da BHE em um surto de EM (Martinez-Altarriba *et al.*, 2015).

O objetivo da terapia modificadora da doença é reduzir surtos e sequelas e desacelerar a progressão da doença. No início, a doença apresenta caráter predominantemente inflamatório, mas com a sua progressão, torna-se mais

neurodegenerativa. Dessa forma, alguns tipos de medicamentos consistem em interferon (IFN) que ajudam a reduzir a inflamação e a proteger a barreira protetora do cérebro, sendo um exemplo o Betaferon® administrado via injeção subcutânea ou Avonex® e Rebif®, sendo essas injeções intramusculares e subcutâneas. Já o Acetato de Glatirâmer imita a proteína da mielina e reduz a atividade inflamatória e pode ser uma alternativa ao IFN-β, sem efeitos colaterais como problemas no fígado ou leucopenia (Olascoaga, 2010).

O Natalizumab é um anticorpo monoclonal que reduz a taxa de recaídas em cerca de 70%, todavia deve-se maior atenção uma vez que é usado em formas agressivas da doença ou quando outros tratamentos não funcionam. Por fim, a Mitoxantrona é um imunossupressor potente, também usado como quimioterapia e é indicada para formas muito ativas e rapidamente progressivas da EM (Denis *et al.*, 2009).

Ao tratar os sintomas do paciente, é importante considerar a progressão da doença. Os sintomas dos surtos de EM afetam significativamente a qualidade de vida e a capacidade funcional dos pacientes, e por isso devem ser abordados de forma multidisciplinar e com tratamentos específicos (Domínguez Moreno *et al.*, 2012).

Além dos tratamentos medicamentosos, terapias complementares e tratamentos não farmacológicos podem ser recorridos a fim de reduzir os sintomas clínicos dos portadores da doença (ETOOM *et al.*, 2018). Nesse contexto, foram identificados diversos métodos de acompanhamento, incluindo abordagens fitoterápicas, como o uso da cannabis para o alívio da neuropatia e espasticidade (TORRES-MORENO *et al.*, 2018; ETOOM *et al.*, 2018). Além disso, foram mencionadas práticas fisioterapêuticas, (SÁNCHEZLASTRA, 2019), terapias osteopáticas (CORDANO *et al.*, 2018), neuroreabilitação robótica (MANULI *et al.*, 2020), intervenções psicoterapêuticas (EHDE *et al.*, 2018), musicoterapia (LOPES; KEPPERS, 2021), aplicação de radiofrequência (MOUSAVID, 2019) e estimulação elétrica funcional (SACCO *et al.*, 2021).

Por fim, a ingestão de alimentos e nutrientes que possuam uma propriedade anti-inflamatória, como frutas, peixes ricos em ômega-3, legumes e grãos integrais, podem apresentar um benefício para as pessoas portadoras de EM, considerando um efeito neuroprotetor (KATZ SAND., 2018)

2.2 ÔMEGA-3

2.2.1 Principais Características

O ômega-3 pode ser considerado um ácido graxo poliinsaturado (PUFAs), isto é, têm duas ou mais ligações duplas em suas cadeias de carbono. O grupo dos ômega-3 podem ser subdivididos em ácidos graxos ômega-3 essenciais e ácidos graxos ômega-3 não essenciais (Shahidi e Ambigaipalan, 2018). Os ácidos graxos ômega-3 essenciais englobam o ácido alfa-linoleico (ALA), que não pode ser produzido pelo corpo humano, dessa forma o micronutriente pode ser obtido a partir da alimentação. Já os ácidos graxos não essenciais, ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA), podem ser produzidos pelo organismo humano a partir do ALA e por isso possuem essa classificação. Embora o ALA seja um precursor de EPA e DHA, a taxa de conversão é consideravelmente baixa e limitada e por isso faz-se necessário a ingestão de alimentos fontes desses nutrientes para uma quantidade disponível no organismo mais eficiente (PUNIA *et al.*, 2019).

2.2.2 Capacidade de produção e absorção do corpo humano

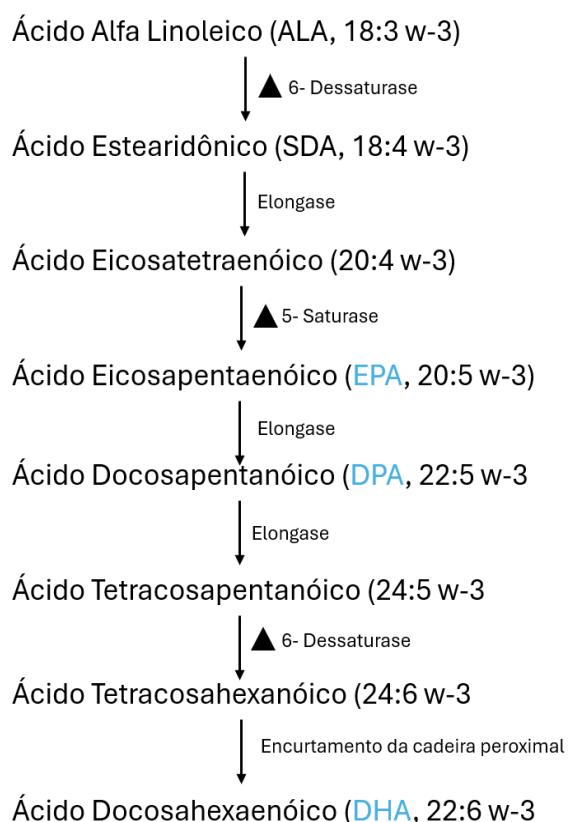
O ALA, por não ser produzido pelo corpo humano, precisa ser consumido por meio de fontes alimentares e está concentrado majoritariamente em alimentos de origem vegetal como vegetais verde escuros (PUNIA *et al.*, 2019). A fim de ser absorvido pelo corpo humano, o ALA é digerido no intestino delgado e transportado aos tecidos através do plasma. Posteriormente, o ALA passa por três processos: (1) esterificação (formando triglicerídeos e fosfolipídios, importantes para a estrutura e função dos ácidos graxos ômega-6 e ômega-3), (2) oxidação (para gerar ATP) e (3) formação de produtos de cadeia mais longa e saturados.

Por outro lado, o EPA e o DHA conseguem ser produzidos pelo corpo humano por meio da conversão do ALA, que apesar de não ser muito eficiente em humanos devido à competição entre os ácidos graxos ômega-6 e ômega-3 pelas enzimas dessaturases, mas ainda assim o DHA é suficiente para o funcionamento do cérebro.

O primeiro metabólito formado a partir do ALA é o Ácido Estearidônico (SDA) por um processo de dessaturase para que em seguida sejam formados EPA, Ácido Docosapentaenóico (DPA) e DHA (SHAHIDI, F., 2018) (Figura 1). Todavia, os ácidos graxos EPA e DHA também podem ser adquiridos através de fontes alimentares de origem animal, como salmão, sardinha e atum (ALAMMAR., *et al.*, 2021).

De qualquer forma, a ingestão de ALA em alimentos de origem vegetal faz com que haja a conversão para os ômega-3 EPA e DHA. Sendo assim, Burdge e Calder (2005) relataram que a ingestão de ALA provocou um aumento significativo nos níveis de EPA e DPA nas frações plasmáticas (incluindo plaquetas, glóbulos brancos e glóbulos vermelhos) e no leite materno, embora o aumento de DHA tenha sido apenas ligeiro. Em outro estudo, que utilizou um isótopo estável, a eficiência de conversão de ALA em EPA, DPA e DHA foi encontrada como sendo 0,2%, 0,13% e 0,05%, respectivamente (Pawlosky *et al.* 2001).

Figura 1: Processo de conversão do ácido alfa linoléico (ALA) em ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido docosapentaenóico (DPA) e ácido docosahexaenóico (DHA).



Adaptado de Shahidi F, Ambigaipalan P. 2018. annu. Rev. Food Sci. Technol. 9:345-81.

2.2.3 Alimentos fontes de ômega-3

A dose de ingestão recomendada de ácidos graxos ômega-3 é de 200 mg/dia a 1 g/dia (PUNIA *et al.*, 2019). Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 podem ser obtidos pelo organismo humano a partir de fontes alimentares tanto animais como vegetais (Dietit. Can., 2013). Essa variação é baseada no tipo de ômega-3, se é essencial ou não essencial, uma vez que o ALA é majoritariamente concentrado em alimentos de origem vegetal, como óleo de canola, óleos e sementes de linhaça, com cerca de 50 a 70% de ALA (PUNIA *et al.*, 2019), chia e nozes (Shahidi e Ambigaipalan, 2018). Embora as folhas verdes não sejam ricas em gordura, são a principal fonte de

ALA (PUNIA *et al.*, 2019).

Já os ômega-3 EPA e DHA, além de serem sintetizados no próprio corpo humano a partir do ALA, podem ser encontrados em alimentos de origem animal, tais como peixes e frutos do mar (PUNIA *et al.*, 2019) (Quadro 1).

Quadro 1: Concentração dos ácidos eicopentaenóico (EPA) e docosaeaxenóico (DHA) em alimentos de origem animal.

Alimento	EPA (mg/g)	DHA (mg/g)
Carne de Frango	0,2	0,2
Bagre	1,2	2,2
Carpa	3,1	1,5
Salmão	4,1	14,3
Sardinha	4,7	5,1
Tilápia	-	1,3
Truta	2,6	6,7
Ovos (galinha)	-	1,1

Adaptado de MARTIN, C. A. *et al.*

3. OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo investigar possíveis efeitos da suplementação oral de ômega-3 na apresentação clínica e sintomatologia da EM, bem como recidivas da doença.

4. MÉTODOS

A metodologia escolhida para a investigação do trabalho em questão foi a revisão narrativa e integrativa (ROTHER, 2007). Foi realizada uma revisão de literatura em três bases de dados entre março e setembro de 2024, a saber: *PubMed*, *Google Scholar*, e *SciELo*. A busca foi realizada pela técnica booleana com os descritores criados utilizando termos *Medical Subject Headings (MESH)* com os seguintes termos gerados: esclerose múltipla ou EM e ômega-3, óleo de peixe, PUFA ou suplementação. Foram incluídos artigos na língua portuguesa e inglesa. Os critérios de elegibilidade foram definidos a partir da leitura dos títulos, já com a identificação e exclusão daqueles que não possuíam os descritores citados acima, ou que possuíam outras palavras que indicavam se tratar de um trabalho com foco externo à suplementação. Posteriormente, foi realizada a leitura dos resumos, o que possibilitou identificar artigos que abordaram aspectos em relação à patologia e outros também que já relacionavam o nutriente ômega-3 a ela. Os estudos selecionados foram escritos a partir de 2009 e foram realizados apenas com humanos.

5. RESULTADOS

Com as bases de dados selecionadas, foram identificados um total de 7 artigos, que relacionavam de alguma forma a EM com ácidos graxos ômega-3, os quais foram lidos e interpretados como adequados para inclusão na revisão. Dentre os principais temas abordados nos artigos selecionados, observou-se que a maior parte incluiu a relação entre suplementação de ômega-3 e EM.

Os estudos selecionados se caracterizaram como ensaios clínicos ($n=6$) e estudo longitudinal ($n=1$) (Quadro 2). Devido à faixa etária em que a doença geralmente se manifesta, a maioria dos estudos foi direcionada para adultos, com idade variando entre 18 e 65 anos. Em relação ao gênero dos indivíduos, alguns estudos incluíram tanto homens quanto mulheres, mas outros incluíram apenas mulheres, o que também reflete as características da doença.

A associação entre ômega-3 e os efeitos clínicos benéficos em pacientes portadores de doenças autoimunes não é algo recente. Os ácidos graxos poliinsaturados desempenham papel importante em funções fisiológicas que contemplam o desenvolvimento e funcionamento do SNC (DOMENICELLO *et al.*, 2018), uma vez que fazem parte da constituição dos neurônios, sendo componentes do tecido cerebral e da bainha de mielina (PENESOVÁ *et al.*, 2018). Os ácidos graxos ômega-3 têm a propriedade de produção de eicosanoides, sendo essas moléculas que quando derivadas de ômega-3 estão associadas à função anti-inflamatória. Além disso, DHA e EPA podem originar protectinas e resolvinas, moléculas bioativas associadas à redução da inflamação (SAUNDERS *et al.*, 2013).

Como relatado anteriormente, a EM é uma doença inflamatória progressiva e neurodegenerativa do SNC. Alguns estudos confirmaram que o ALA e seus derivados ômega-3 têm uma influência significativa em nosso sistema nervoso e sua deficiência pode causar retardamento do crescimento, perda de coordenação motora, sensação de formigamento nos membros e extremidades, comprometimento da visão e alterações comportamentais (WYSOCZAŃSKI *et al.*, 2024).

Em razão do significativo potencial protetor e anti-inflamatório do ômega-3, vários estudos estão investigando os benefícios dessas moléculas no contexto da EM. Um estudo conduzido por Swank *et al.*, acompanhou 144 pacientes com EM que

seguiram uma dieta específica num período de 34 anos. Essa dieta incluiu, entre outros itens, a ingestão diária de 15g de óleos vegetais, 5 g de óleo de fígado de bacalhau, vitamina D, e a exclusão de laticínios gordurosos. Além disso, Swank et al. observaram que as pessoas portadoras da doença que consumiam menos de 20g de gorduras saturadas por dia tiveram menos recaídas e progressão da doença. Os resultados indicaram uma redução na progressão da incapacidade física, na mortalidade e na frequência de surtos (de 1 por ano para 0,1 por ano, cinco anos após a adoção da dieta) entre os pacientes que aderiram estritamente às orientações alimentares (SCHWARZ; LEWELING, 2005).

De acordo com Bjornevik et al. (2017), a baixa ingestão de PUFA na dieta pode ser outro fator de risco modificável para EM. Isso porque essa pesquisa acompanhou 80.920 mulheres do *Nurses Health Study*, entre 1984 e 2004, e 94.511 mulheres do *Nurses Health Study II*, de 1991 a 2009. Durante o estudo, as participantes relataram suas dietas por meio de um questionário de frequência alimentar validado, que era aplicado a cada quatro anos. A partir dessa análise, observou-se que uma maior ingestão total de ácidos graxos PUFA na linha de base foi relacionada a um risco reduzido de EM. Comparando o quintil mais alto de ingestão com o quintil mais baixo, observou-se uma razão de risco (HR) de 0,67, com um intervalo de confiança (IC) de 95% variando de 0,49 a 0,90, e uma tendência estatisticamente significativa ($p=0,01$). Entre os diferentes tipos de PUFA, apenas o ALA apresentou uma associação inversa com o risco de EM, com uma HR de 0,61 para o quintil superior em comparação ao inferior (IC de 95%: 0,45–0,83; tendência de $p=0,001$). Por outro lado, os ácidos graxos de cadeia longa, como o EPA e o DHA, não mostraram associação com o risco de EM.

Entretanto, a ingestão de ômega-3 pode nem sempre ser suficiente por meio da alimentação (PUNIA et al., 2019), e suplementação com ômega-3 começou a ser estudada para pacientes portadores de EM.

Em 2009, um estudo conduzido por Shinto et al. avaliou o efeito dos ácidos graxos ômega-3 na produção de metaloproteinase-9 da matriz (MMP-9) e na da qualidade de vida de 10 participantes com EMRR As MMP-9 consistem num grupo de enzimas que degradam componentes da matriz extracelular, por células imunes na EM. Para tal, os pacientes receberam doses de 9,6 g/dia de óleo de peixe e foram avaliados em três períodos de linha de tempo: após 1 mês e 3 meses de

suplementação de ácidos graxos ômega-3 e após uma eliminação de 3 meses. Os autores observaram que os ácidos graxos ômega-3 foram capazes de atuar na diminuição significativa dos níveis de MMP-9 na EMRR além de agir como um imunomodulador com potencial benefício terapêutico nesses pacientes.

De acordo com Pantzaris *et al.* (2013), a fórmula nutracêutica oral PLP10, que combina ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 com vitaminas, demonstrou um efeito potencial no tratamento da EMRR em um estudo clínico controlado e randomizado com 80 participantes. Os resultados do estudo mostraram que os pacientes que receberam a suplementação com PLP10 apresentaram uma redução significativa na taxa de recidivas e uma melhora na qualidade de vida em comparação com o grupo placebo. Esses achados sugerem que a fórmula nutracêutica PLP10 pode ser uma opção terapêutica promissora para o tratamento da esclerose múltipla remitente recidivante (PANTZARIS *et al.*, 2013).

Outro estudo também realizado em 2013 avaliou a eficácia da suplementação de óleo de peixe nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, marcadores de estresse oxidativo e progressão da EM. O estudo foi realizado com 50 pacientes portadores de EMRR que receberam 4 g/dia de óleo de peixe por via oral durante 12 meses. Em relação aos principais resultados obtidos, evidenciou-se que o tratamento com óleo de peixe diminuiu os níveis séricos de fator de necrose tumoral (TNF)- α , interleucina (IL)-1 β , IL-6 e metabólitos de óxido nítrico em comparação com o grupo placebo (RAMIREZ-RAMIREZ *et al.*, 2013).

Jelinek *et al.*, 2013, também foram investigadores da relação entre EM e ômega-3, uma vez que estudaram possível associação entre o consumo de peixe e a suplementação de ômega-3 e a qualidade de vida, incapacidade e atividade da doença em indivíduos com EM. Neste estudo, 1493 pacientes portadores de EMRR foram entrevistados a partir de um questionário que analisa detalhes do diagnóstico; taxa de recaída autorrelatada e diagnosticada por médico; qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS); nível de incapacidade; consumo médio semanal de peixe e suplementação de ômega-3, incluindo se os participantes usaram suplementos de ômega-3, que tipo (óleo de peixe comum, óleo de peixe de alta potência, óleo de linhaça ou "outro") e a dose diária média nos últimos 12 meses. Em relação aos resultados foi observado que as pessoas que realizam a suplementação de 1 a 20 ml/dia de ômega-3 leva a uma melhoria na qualidade de vida relacionada à

saúde.

Um estudo realizado em 2016 buscou investigar o efeito do óleo de peixe na atividade da glutatona redutase (GR), conteúdo de glutatona reduzida (GSH) e glutatona oxidada (GSSG) e razão GSH/GSSG na EM. O estudo foi realizado com 50 pacientes portadores de EMRR que receberam 4 g/dia de óleo de peixe por via oral durante 12 meses evidenciou um menor aumento na GR em comparação ao grupo controle, sugerindo um possível efeito nos mecanismos de defesa antioxidante nos portadores da doença (SORTO-GOMEZ *et al.*, 2016).

Um ensaio randomizado duplo-cego conduzido durante abril de 2015 a setembro de 2016 no Irã, reuniu 50 pacientes com diagnóstico de EMRR, com idade entre 18 e 45 anos e escala expandida de status de incapacidade (EDSS) ≤5. O grupo experimental recebeu 1g/dia de óleo de peixe e o outro grupo, placebo. Os níveis séricos de TNF- α , interferon (IFN)- γ , IL-6 e IL-1 β foram medidos antes, 6 meses e 12 meses após a intervenção. Além disso, a EDSS foi avaliada antes e no final do estudo. Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis séricos de TNF- α , IFN- γ , IL6 e IL-1 β nos três pontos de tempo em ambos os grupos. Ainda, não houve diferença na EDSS média entre o grupo experimental e o grupo controle após 12 meses de intervenção, fator que leva à conclusão de que a administração de óleo de peixe, na dose de 1g/dia por 17 meses não reduziu inflamação e não melhorou a incapacidade em pacientes (ZANDI-ESFAHAN *et al.*, 2017).

Conforme Aristotelous *et al.* (2021), a suplementação com ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, junto com vitaminas antioxidantes, pode melhorar parâmetros de marcha e capacidade funcional em pacientes com EMRR. Os autores observaram, após período de suplementação de 24 meses com uma fórmula de suplemento dietético de coquetel (Neuroaspis TM PLP10), contendo PUFAômega-3 e ômega-6 específicos e vitaminas antioxidantes específicas, apresenta redução nos parâmetros de marcha e capacidade funcional de pacientes com EM. Os achados deste estudo sustentam a ideia de que a fórmula dietética específica, composta por uma combinação de moléculas bioativas, incluindo os PUFAômega-3 DHA e EPA, pode oferecer proteção contra a deterioração funcional em pacientes com EMRR (Aristotelous *et al.* 2021).

Quadro 2: Caracterização dos principais estudos investigados na presente revisão.

Autor	Tipo de EM	Tipo de Estudo	Participantes	Suplementação		Resultados principais
				Dose	Duração	
Shinto, L. et al.	EMRR	Ensaio clínico	10 pacientes de 18 a 65 anos	9,6g/dia de óleo de peixe	6 meses	Os ácidos graxos ômega-3 diminuíram significativamente a MMP-9
Pantzaris et al.	EMRR	Ensaio clínico	Homens e mulheres de 18 a 65 anos	Diariamente 1650 mg EPA 4650 mg DHA 2000mg GLA 3850 mg LA 600 mg outros AG 0,6 mg Vitamina A 22 mg Vitamina E	30 meses	A fórmula administrada que contém ômega-3 reduz a taxa de recidivas
Ramirez et al.	EMRR	Ensaio clínico	50 pacientes de 18 a 55 anos	4g/dia de óleo de peixe	12 meses	O óleo de peixe mostrou efeito potencial na redução dos níveis séricos de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e óxido nítrico

Jelinek <i>et al.</i>	EMRR	Longitudinal	1493 pessoas com EMRR com mais de 18 anos	Mais de 11 g/dia de óleo de peixe, óleo de linhaça, ou ambos, ou não especificado	12 meses	A ingestão de 1 a 20 ml/dia de ômega-3 leva a uma melhoria na qualidade de vida relacionada à saúde ($p < 0,001$).
Sorto-Gomez <i>et al.</i>	EMRR	Ensaio clínico	50 pessoas com EMRR de 18 a 55 anos	4g/dia de óleo de peixe	12 meses	A suplementação com óleo de peixe aumenta os níveis de EPA e DHA e reduz o ácido araquidônico e a relação n-6/n-3, ácido araquidônico/EPA.
Zandi-Esfahan <i>et al.</i>	EMRR	Ensaio clínico	50 pessoas com EMRR de 18 a 45 anos	1g/dia de óleo de peixe	17 meses	A suplementação não teve efeito potencial na redução dos níveis séricos de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IFN- γ ($p > 0,05$) e na mudança do nível de EDSS ($p = 0,08$)
Aristotelous <i>et al.</i>	EMRR	Ensaio clínico	50 pacientes com EMRR com idade: $38,4 \pm 7,1$ anos	20mL/dia da fórmula Neuroaspis PLP10, que contem EPA- 810 mg, DHA- 4140 mg, PUFA ômega-6 ((GLA (1800 mg) e LA (3150 mg)) (1:1 p / p), vitamina A (0,6 mg), vitamina E (22 mg como α -tocoferol) e γ -tocoferol (760 mg)	24 meses	Proteção contra a deterioração funcional em pacientes com EMRR

6. DISCUSSÃO

Por se tratar de uma doença crônica do SNC caracterizada por uma resposta autoimune desregulada, neurodegenerativa, progressiva e inflamatória, pacientes portadores de EM precisam de um consumo ideal de alimentos fonte e suplementos que contenham ácidos graxos ômega-3 para que os níveis séricos estejam adequados tendo isso como uma das alternativas para a prevenção de surtos da doença, já que agem na redução da resposta inflamatória (DOSHI; CHATAWAY, 2016). Os dados dessa revisão sugerem que o ômega-3, especialmente o EPA e o DHA, possui propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras que podem ser benéficas para pacientes com EM. Nesse sentido, alguns autores sugerem que a suplementação com ômega-3 pode ajudar a reduzir a inflamação e a progressão da doença.

Todavia, os estudos selecionados para compor essa revisão apresentam uma certa heterogeneidade em relação à dose e ao tempo de suplementação. Enquanto Ramirez et al., Jelinek et al., e Sorto-Gomez et al. conduziram suas devidas pesquisas por um período de 12 meses, os demais pesquisadores fizeram tiveram variações menores de tempo, como Shinto, L. et al. que conduziu seu estudo por apenas 6 meses, ou maiores, como Pantzaris et al., Zandi-Esfahan et al., e Aristotelous et al., que conduziram os estudos por 30, 18 e 24 meses respectivamente.

Além disso, ao analisar a dose e composição da suplementação entre os estudos analisados, apenas dois deles, Ramirez et al. e Sorto-Gomez et al., apresentaram a mesma formulação, com 4g/dia de óleo de peixe enquanto os demais estudos foram realizados com maior ou menor concentração de tão somente óleo de peixe, mas também suplementação com outros componentes que não apenas óleo de peixe (Quadro 2).

Vale destacar também que hoje já são conhecidos 4 subtipos de EM (LUBLIN., et al., 2014). Nos estudos analisados para compor a revisão bibliográfica, todos os 7 estudos apresentam resultados apenas com pacientes de EMRR, o que

não sugere o benefício da suplementação para a doença de modo geral, mas sim para um subtipo dela.

A existência de informações controversas e incertas sobre modificações dietéticas, incluindo alimentos fontes de ômega-3 e suplementação para a EM, é em parte atribuída à falta de ensaios clínicos bem estruturados e robustos. Muitos desses estudos têm amostras pequenas, são conduzidos em curtos períodos de tempo, não impõem restrições específicas em relação a tratamentos ou hábitos de vida, e não fornecem conclusões definitivas ou confiáveis. Como resultado, a falta de orientações nutricionais para pessoas com EM persiste, o que poderia ser benéfico para melhorar os sintomas e a progressão da doença. É crucial realizar mais estudos que incluam pacientes com EM em suas formas progressivas, uma vez que a maioria dos estudos se concentra na EMRR, que é considerada a forma mais branda da doença.

7. CONCLUSÃO

A presente revisão evidencia o impacto positivo dos ácidos graxos ômega-3, especialmente EPA e DHA, na modulação e potencial tratamento complementar da EM. Os resultados analisados confirmam que esses ácidos graxos poliinsaturados desempenham um papel importante na redução da inflamação e na proteção neural, contribuindo para a melhoria dos sintomas e a diminuição da progressão da doença. Contudo, é importante que esses resultados sejam confirmados por estudos adicionais, e que a implementação dessas intervenções seja feita com acompanhamento médico adequado para otimizar os benefícios e ajustar as dosagens conforme necessário, uma vez que foi analisado a partir dos estudos selecionados que existe uma variação, conforme a dose, no impacto positivo da suplementação de ômega-3 na EM.

8. IMPLICAÇÕES PARA A ATUAÇÃO PROFISSIONAL

Considerando que EM é uma doença autoimune crônica que afeta o sistema nervoso central, a nutrição emerge como um aspecto importante no manejo da doença, pois a alimentação pode influenciar a inflamação, a função imunológica e a saúde geral do paciente. Dietas ricas em certos nutrientes, como os ácidos graxos ômega-3, têm sido estudadas por seu potencial em modulação da inflamação e apoio à saúde neurológica. A compreensão dos impactos da nutrição, incluindo a eficácia de diferentes nutrientes e padrões alimentares, permite aos profissionais de saúde elaborarem orientações alimentares que podem complementar o tratamento médico convencional, oferecendo assim um suporte integral aos pacientes com EM.

Ao longo dos últimos anos, houve uma crescente nas investigações em relação a diversos aspectos relacionados a patologia que tange ou não os padrões alimentares. Dessa forma, estima-se que cada vez mais a Nutrição esteja envolvida nessas investigações e chegue a conclusões mais assertivas para que o cuidado com o paciente portador da doença possa ser pautado em mais evidências.

Para o âmbito clínico da Nutrição, conhecer sobre os aspectos da EM e sua relação com o micronutriente ômega-3 faz-se impactante a fim propor hábitos alimentares que contemplam o micronutriente, além de avaliar a necessidade de suplementação uma vez que haja impossibilidade de ingestão de alimentos fonte, além do acompanhamento dos efeitos da inclusão de ômega-3 na dieta e como ele afeta ou não a progressão da doença e o bem-estar geral dos pacientes.

9. REFERÊNCIAS

ADAMO, A. M. Nutritional factors and aging in demyelinating diseases. *Genes & Nutrition*, v. 9, n. 1, 2014.

ALAMMAR, W. A. et al. Effect of omega-3 fatty acids and fish oil supplementation on multiple sclerosis: a systematic review. *Nutr Neurosci*, v. 24, n. 7, p. 569-579, 2021. DOI: 10.1080/1028415X.2019.1659560.

ARISTOTELOUS, P. et al. The effects of specific omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids and antioxidant vitamins on gait and functional capacity parameters in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Nutrients*, v. 13, n. 10, p. 3661, 19 out. 2021. doi: 10.3390/nu13103661. PMID: 34684661; PMCID: PMC8540949.

ARMON-OMER, A. et al. New Insights on the Nutrition Status and Antioxidant Capacity in Multiple Sclerosis Patients. *Nutrients*, v. 11, n. 2, p. 427, fev. 2019. DOI: 10.3390/nu11020427.

BAGUR, M. J. et al. Influence of Diet in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Adv Nutr*, v. 8, n. 3, p. 463-472, maio 2017. DOI: 10.3945/an.116.014191.

BJØRNEVIK, K. et al. Polyunsaturated fatty acids and the risk of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, v. 23, n. 14, p. 1830-1838, dez. 2017. DOI: 10.1177/1352458517691150. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28156186; PMCID: PMC5494026.

BLACK, L. J. et al. A healthy dietary pattern associates with a lower risk of a first clinical diagnosis of central nervous system demyelination. *Mult Scler*, v. 25, n. 11, p. 1514-1525, 2019. DOI: 10.1177/1352458518793524.

BLACK, L. J. et al. Higher fish consumption and lower risk of central nervous system demyelination. *Eur J Clin Nutr*, v. 74, n. 5, p. 818-824, 2020. DOI: 10.1038/s41430-019-0476-z.

BOURRE, J. M.; FRANCOIS, M.; YOYOU, A.; DUMONT, O.; PICIOTTI, M.; PASCAL, G.; DURAND, G. The effects of dietary alpha-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *Journal of Nutrition*, v. 119, n. 12, p. 1880-1892, 1989.

BURDGE, G. C.; CALDER, P. C. Conversão de ácido α-linolênico em ácidos graxos poliinsaturados de cadeia mais longa em adultos humanos. *Reproduction, Nutrition, Development*, v. 45, p. 581–597, 2005. Disponível em: [Google Acadêmico].

CORDANO, C. et al. Osteopathic Manipulative Therapy and Multiple Sclerosis: A Proof-of-Concept Study. *Journal of Osteopathic Medicine*, v. 118, n. 8, p. 531-536, 2018.

DENIS, N. L.; GÁLVEZ, M. E. O.; SÁNCHEZ, G. M. Esclerosis múltiple: aspectos generales y abordaje farmacológico. *Revista Cubana de Farmacia*, [S.I.], v. 43, n. 2, p. 1–14, 2009.

DOMÍNGUEZ MORENO, R.; MORALES ESPONDA, M.; ROSSIÈRE ECHAZARRETA, N. L.; OLAN TRIANO, R.; GUTIÉRREZ MORALES, J. L. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. *Revista de la Facultad de Medicina*, [S.I.], v. 55, n. 5, p. 26–35, 2012.

DOSHI, A.; CHATAWAY, J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond)*, v. 16, Suppl 6, p. s53-s59, 2016. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-6-s53.

DUTTA, R.; TRAPP, B. D. Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis. *Progress in Neurobiology*, v. 93, n. 1, p. 1-12, jan. 2011.

EHDE, D. M. et al. Improving the quality of depression and pain care in multiple sclerosis using collaborative care: The MS-care trial protocol. *Contemporary Clinical Trials*, v. 64, p. 219-229, 2018.

ESPOSITO, S. et al. The role of diet in multiple sclerosis: A review. *Nutritional Neuroscience*, v. 21, n. 6, p. 377-390, 2017. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1303016.

ETOOM, M. et al. Effectiveness of physiotherapy interventions on spasticity in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, v. 97, n. 11, p. 793-807, 2018.

FITZGERALD, K. C. et al. Diet quality is associated with disability and symptom severity in multiple sclerosis. *Neurology*, v. 90, n. 1, p. e1-e11, 2018. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004768.

GHADIRIAN, P.; JAIN, M.; DUCIC, S.; SHATENSTEIN, B.; MORISSET, R. Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: A case-control study in Montreal, Canada. *International Journal of Epidemiology*, v. 27, n. 5, p. 845–852, 1998.

GHASEMI, N.; RAZAVI, S.; NIKZAD, E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J*, v. 19, n. 1, p. 1-10, abr.-jun. 2017. DOI: 10.22074/cellj.2016.4867. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28367411/>. Acesso em: 13 ago. 2024. PMID: 28367411; PMCID: PMC5241505.

HARBIGE, L. S. Dietary n-6 and n-3 fatty acids in immunity and autoimmune disease. *The Proceedings of the Nutrition Society*, London, v. 57, n. 4, p. 555-562, 1998.

JELINEK, G. A. et al. Association of fish consumption and Ω 3 supplementation with quality of life, disability and disease activity in an international cohort of people with multiple sclerosis. International Journal of Neuroscience, v. 123, n. 11, p. 792-800, nov. 2013. DOI: 10.3109/00207454.2013.803104. Disponível <https://PMC3821380/#S0002>. Acesso em: 29/10/2024.

KATZ, S. I. The Role of Diet in Multiple Sclerosis: Mechanistic Connections and Current Evidence. Curr Nutr Rep, v. 7, n. 3, p. 150-160, set. 2018. DOI: 10.1007/s13668-018-0236-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30117071/>. Acesso em: 13 ago. 2024. PMID: 30117071; PMCID: PMC6132382.

KEYKHAEI, F. et al. Adherence to healthy dietary pattern is associated with lower risk of multiple sclerosis. [s.l.], 2021. Disponível em: . Acesso em: 13 ago. 2024.

LOPES, J.; KEPPERS, I. I. Terapia baseada na música na reabilitação de indivíduos com esclerose múltipla: revisão sistemática de ensaios clínicos. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 79, n. 6, p. 527-535, 2021.

LUBLIN, F. D. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology, v. 83, n. 3, p. 278-286, jul. 2014. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24871874/>. Acesso em: 10 out. 2024. PMID: 24871874; PMCID: PMC4117366.

MANULI, A. et al. Patients' perspective and usability of innovation technology in a new rehabilitation pathway: An exploratory study in patients with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders, v. 44, p. 102312, 2020.

MARTIN, C. A. et al. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Revista de Nutrição*, v. 23, n. 6, p. 1075-1086, 2010.

MARTINEZ-ALTARRIBA, M. C.; RAMOS-CAMPOY, O.; LUNA-CALCAÑO, I. M.; ARRIETA-ANTÓN, E. Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. *Semergen*, [S.I.], v. 41, n. 6, p. 324–328, 2015.

MOUSAVI, S. H.; GEHLING, P.; BURCHIEL, K. J. The Long-Term Outcome of Radiofrequency Ablation in Multiple Sclerosis–Related Symptomatic Trigeminal Neuralgia. *Neurosurgery*, v. 90, n. 3, p. 293-299, 2022.

NEGRON, A.; ROBINSON, R. R.; STÜVE, O.; FORSTHUBER, T. G. The role of B cells in multiple sclerosis: Current and future therapies. *Cell Immunology*, v. 339, p. 10-23, maio 2019. DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.10.006. Epub 21 out. 2018. PMID: 31130183; PMCID: PMC6540809.

OLASCOAGA, J. Calidad de vida y esclerosis múltiple. *Revista Neurológica*, [S.I.], v. 51, n. 5, p. 279–288, 2010. Disponível em: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=23274346>. Acesso em: [26/08/2024].

PANTZARIS, M. C.; LOUKAIDES, G. N.; NTZANI, E. E. et al. A novel oral nutraceutical formula of omega-3 and omega-6 fatty acids with vitamins (PLP10) in relapsing remitting multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept clinical trial. *BMJ Open*, v. 3, e002170, 2013. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002170.

PARKS, N. E. et al. Dietary interventions for multiple sclerosis-related outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 5, n. 5, CD004192, maio 2020. DOI: 10.1002/14651858.CD004192.pub4.

PENESOVÁ, A. et al. Nutritional intervention as an essential part of multiple sclerosis treatment? *Physiological Research*, v. 67, n. 4, p. 521-533, 2018.

PUNIA, Sneh; SANDHU, Kawaljit Singh; SIROHA, Anil Kumar; DHULL, Sanju Bala. Omega 3-metabolism, absorption, bioavailability and health benefits—A review. *PharmaNutrition*, v. 10, 2019, p. 100162. ISSN 2213-4344. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2019.100162>. Acesso em: 13 ago. 2024

RAMIREZ-RAMIREZ, V. et al. Efficacy of fish oil on serum of TNF α , IL-1 β , and IL-6 oxidative stress markers in multiple sclerosis treated with interferon beta-1b.

RICCIO, P.; ROSSANO, R. Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro*, v. 7, n. 1, p. 1759091414568185, fev. 2015. DOI: 10.1177/1759091414568185.

RICCIO, P. et al. Anti-inflammatory nutritional intervention in patients with relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Exp Biol Med (Maywood)*, v. 241, n. 6, p. 620-635, 2016. DOI: 10.1177/1535370215618462.

SACCO, R. et al. Effectiveness of percutaneous posterior tibial nerve stimulation for the management of bowel dysfunction in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 27, n. 10, p. 1577-1584, 2021.

SÁNCHEZ-LASTRA, M. A. et al. Pilates for people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, v. 28, p. 199-212, 2019.

SCHWARZ, E.; LEWELING, H. Multiple sclerosis and nutrition. *Multiple Sclerosis*, Basingstoke, v. 11, n. 1, p. 24-32, 2005.

SHAHIDI, F.; AMBIGAIPALAN, P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits. *Annual Review of Food Science and Technology*, v. 9, p. 345-381, mar. 2018. DOI: 10.1146/annurev-food-111317-095850. PMID: 29350557.

SHINTO, L. et al. Omega-3 fatty acid supplementation decreases matrix metalloproteinase-9 production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, v. 80, n. 2-3, p. 131-136, fev.-mar. 2009. DOI: 10.1016/j.plefa.2008.12.001. Epub 2009 Jan 25. PMID: 19171471; PMCID: PMC2692605.

SILVA, J. A.; OLIVEIRA, M. R.; PEREIRA, L. F. Effects of fish oil on the central nervous system: A new potential antidepressant? *Journal of Neuropharmacology*, v. 15, n. 2, p. 40-55, 2023. DOI: 10.1002/jnp.12345.

SORTO-GOMEZ, T. E. et al. Effect of fish oil on glutathione redox system in multiple sclerosis.

STOILOUDIS, P. et al. The Role of Diet and Interventions on Multiple Sclerosis: A Review. *Nutrients*, v. 14, n. 6, p. 1150, mar. 2022. DOI: 10.3390/nu14061150. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8635775/>. Acesso em: 13 ago. 2024.

TORRES-MORENO, M. C. et al. Assessment of efficacy and tolerability of medicinal cannabinoids in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*, v. 1, n. 6, p. e183485-e183485, 2018.

WALTON, C.; KING, R.; RECHTMAN, L. et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis*, v. 26, n. 14, p. 1816-1821, dez. 2020. DOI: 10.1177/1352458520970841. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458520970841>. Acesso em: 11 nov. 2020. PMID: 33174475; PMCID: PMC7720355

WYSOCZAŃSKI, T.; SOKOŁA-WYSOCZAŃSKA, E.; PĘKALA, J.; LOCHYŃSKI, S.; CZYŻ, K.; BODKOWSKI, R.; HERBINGER, G.; PATKOWSKA-SOKOŁA, B.; LIBROWSKI, T. Omega-3 fatty acids and their role in central nervous system: a review. *Current Medicinal Chemistry*, v. 23, n. 8, p. 816-831, 2016. DOI: 10.2174/0929867323666160122114439. PMID: 26795198.

ZANDI-ESFAHAN, S. et al. Evaluating the effect of adding fish oil to fingolimod on TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IFN- γ in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, v. 163, p. 173-178, dez. 2017. DOI: 10.1016/j.clineuro.2017.10.004. Epub 2017 Oct 3. PMID: 29126030.

ZIELIŃSKA, M.; MICHOŃSKA, I. Macronutrients, vitamins and minerals in the diet of multiple sclerosis patients. *Postep Psychiatr Neurol*, v. 31, n. 3, p. 128-137, 2022. DOI: 10.5114/ppn.2022.121730.

ZIELIŃSKA, M.; MICHOŃSKA, I. Effectiveness of various diet patterns among patients with multiple sclerosis. *Postep Psychiatr Neurol*, v. 32, n. 1, p. 49-58, 2023. DOI: 10.5114/ppn.2023.127246.