

Esclerose múltipla e sua relação com o consumo excessivo do cloreto de sódio: uma revisão sistemática

Multiple sclerosis and the relation to the excessive consumption of sodium chloride: a systematic review

Paula Laderuski Wolf ^{*}, Thaynara Zanineli Stevanato , Simone Martins de Oliveira , Heber Amilcar Martins 

RESUMO

A Esclerose Múltipla é uma doença autoimune desmielinizante que afeta preferencialmente o sistema nervoso central, pois este sofre influência de fatores genéticos e ambientais. Esta pesquisa tem como objetivo evidenciar a relação do consumo de cloreto de sódio e o provável desencadeamento e/ou agravamento da Esclerose Múltipla (EM), uma doença autoimune. Foram analisados artigos selecionados de acordo com a revisão sistemática de literatura, com intuito de averiguar a possível relação entre o agravamento da fisiopatologia da esclerose múltipla e o consumo de cloreto de sódio. A revisão sistemática de literatura seguiu as seguintes bases de dados: BVS, Science Direct, PubMed e Web of Science. A partir dos artigos encontrados, realizou-se uma seleção prévia, em que foram selecionados 13 artigos, com base em palavras-chave relacionadas ao cloreto de sódio e a esclerose múltipla, utilizando de estudos *in vitro* e *in vivo*. Apresentou-se a relação entre a fisiopatologia da EM e o consumo exacerbado de sal negativa em um total de cinco estudos e positiva nos demais. Desse modo, apesar dos resultados favoráveis, indicando a relação entre o consumo de sódio e a Esclerose Múltipla, ainda se sugerem novas pesquisas, devido à diversidade de metodologia e às populações usadas em cada estudo.

Palavras-chave: Cloreto de sódio na dieta. Esclerose Múltipla. Sódio na dieta.

ABSTRACT

Multiple Sclerosis is an autoimmune disease demyelinating which affects mainly the central nervous system, because it is influenced by genetic and environmental factors. This research aims to point the relationship between sodium chloride consumption and the likely triggering and/or worsening of Multiple Sclerosis (MS), an autoimmune disease. The selected articles were analyzed according to the systematic literature review to ascertain the possible relationship between the worsening of the pathophysiology of multiple sclerosis and the consumption of sodium chloride. The systematic literature review followed the following databases: BVS, Science Direct, PubMed, and Web of Science. From the articles found, a previous selection was made, in which 13 articles were selected, based on keywords related to sodium chloride and multiple sclerosis, referring to studies made *in vitro* and *in vivo*. It has been demonstrated the relationship between MS physiopathology and the overconsumption of salt is negative in five research and positive in others. Thus, despite the favorable results, indicating the relationship between sodium consumption and Multiple Sclerosis, further research is suggested, due to the diversity of methodology and populations used in each study.

Keywords: Dietary sodium chloride. Dietary sodium. Multiple sclerosis.

INTRODUÇÃO

É sabido que a alimentação industrializada tem grande impacto sobre a saúde do indivíduo devido a grande quantidade de sódio e glutamato em sua composição (Barros, 2008). De acordo com a *World Health Organization* (WHO, 2016), o consumo acima de 2 gramas/dia é considerado excessivo, portanto prejudicial à saúde dos indivíduos. No entanto, a maior parte da população, devido à dieta industrializada, consome valores muito acima do indicado. Essa forma de alimentação, chamada de hipersódica, acarreta problemas cardiovasculares, como aumento da pressão arterial e outras complicações, como problemas renais (Borges, 2014). Segundo Kremmentsov et al. (2015), essa dieta hipersódica é uma possível causa da fisiopatologia da Esclerose Múltipla (EM).

A EM é uma doença autoimune desmielinizante que afeta preferencialmente o sistema nervoso central (SNC). Sua prevalência aumentou nos últimos anos (O’Gorman, Lucas & Taylor, 2012). Estima-se que no Brasil exista média de 35.000 com EM (Brasil, 2019). Os principais sintomas apresentados são fadiga, alterações de sono e sintomas paroxísticos (Oliveira & Souza, 1998).

O desenvolvimento da EM depende de fatores genéticos e ambientais. Conforme Machado et al. (2012), a fisiopatologia da EM pode ser dividida em algumas fases: a) os linfócitos T são ativados na corrente sanguínea: após uma infecção ou reação macrófagos, esses reconhecem proteínas específicas da bainha de mielina como antígenos perigosos. Os macrófagos apresentam esses antígenos às células T helper 1 (Th1) periféricas (Sobral & Dias, 2013), de maneira que passem a reconhecer proteínas da bainha de mielina como autoantígenos. Outras substâncias também podem ser identificadas como autoantígenos; b) os linfócitos T ganham e aumentam sua capacidade: os linfócitos corroboram na regulação da micróglia à medida que expressam moléculas de adesão vascular e liberam citocinas pró-inflamatórias (Sobral & Dias, 2013), permitindo que eles atravessem a Barreira Hematoencefálica (BHE) e alcancem o Sistema Nervoso Central (SNC); c) os linfócitos T passam a destruir a bainha de mielina: quando os linfócitos atingem o SNC, eles se diferenciam em linfócitos de fenótipos diferentes, em consequência, ocorre a liberação de diversas citocinas, além de secretarem fatores que destroem a bainha de mielina. Pode acontecer remielinização nos quadros e lesões agudas da EM. Tal fenômeno torna-se contínuo à medida que novas células Th1 são ativadas, exacerbando a resposta imune e causando as disfunções neuronais (Sobral & Dias, 2013).

O consumo do sal dietético, na fisiopatologia, poderia influenciar, em especial a forma remitente-recorrente da doença, o mecanismo pode ser diverso, ainda não é claro, mas pode gerar alterações em células Th1 e Th17, as quais aumentariam interleucinas e estado inflamatório, acúmulo de sal em alguns tecidos ou até

mesmo agindo sobre os órgãos circunventriculares (CVO), os quais não possuem Barreira Hematoencefálica (BHE) de maneira a acentuar o processo de inflamação da EM no SNC (Kremmentsov et al., 2015).

A forma de tratamento preconizada na EM são os imunossupressores e imunomoduladores (V. M. Silva & Silva, 2014), portanto o tratamento é primordialmente farmacológico, tendo seu primeiro fármaco com eficácia comprovada a betainterferona, sendo até hoje utilizado em redes públicas de saúde junto também a outros, como acetato de glatirâmer em demais tipos de EM, conforme a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec, 2019).

Diante desse contexto, o trabalho tem como objetivo apresentar, por meio da revisão sistemática de literatura, as principais atualizações da relação entre o consumo de cloreto de sódio e o desencadeamento da EM.

MATERIAIS E MÉTODOS

Em primeira pesquisa, foram selecionados artigos que apresentavam a possível correlação do consumo de cloreto de sódio/sal de cozinha e/ou dieta hipersódica e o desenvolvimento ou agravamento da fisiopatologia da Esclerose Múltipla. Questionou-se o seguinte: Qual é a relação do possível desenvolvimento e/ou da acentuação da fisiopatologia da Esclerose Múltipla e o consumo de sal de cozinha (NaCl)? Para a obtenção da resposta, utilizou-se o programa Mendeley Desktop® (Versão 1.19.2; 2008-2018) para compilação dos artigos pesquisados. Não foi feita nenhuma restrição de ano, data ou qualquer outra para busca dos textos ou uso de qualquer conectivo entre as palavras-chave selecionadas para busca.

Em segunda busca, para efetivo desenvolvimento da revisão de literatura, recorreu-se a pesquisa por meio on-line do software gerenciador de bibliografias EndNote® (versão gratuita on-line – versão X8). Utilizou-se as bases de dados, PubMed e Web Of Science Core Collection, disponibilizadas pelo programa.

Para ambas as buscas dos artigos não foram feitas restrições de ano de publicação, idioma de origem do artigo e nenhum outro tipo de restrição de dados com a finalidade de abranger a maior parte dos artigos relacionados ao tema de pesquisa. Apesar disso, vale ressaltar que algumas bases de dados, como a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), bem como a base de dados Science Direct, não foram disponibilizadas pelo EndNote® na versão utilizada.

Para a busca de publicações na base de dados PubMed, foi feita a pesquisa com a seleção do tipo “Any Field”, ou seja, a partir dos termos-chave em qualquer descrição do texto pesquisado, sendo essa a busca mais abrangente disponível pela base de dados. Além disso, foi realizada com o operador booleano “AND” para a combinação de buscas de palavras-chave.

Quanto à base Web of Science, foram pesquisados os termos-chave em “Title/Keywords/Abstract”, sendo

essa a seleção mais abrangente disponível pela base de dados. Ainda, utilizou-se o operador booleano “AND” para combinação das palavras-chave.

Combinações de palavras utilizadas

Por meio da base EndNote®, pesquisou-se artigos que relacionassem a fisiopatologia da doença Esclerose Múltipla com o uso de sal de cozinha foram utilizados os seguintes termos, baseados nos sinônimos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em inglês, do tipo “palavra ou termo”: “*multiple sclerosis*”, “*sodium chloride*”, “*dietary sodium*”, “*dietary sodium chloride*”, “*sodium-restricted diet*”. Foram feitas as seguintes combinações em ambas as bases de dados utilizadas: “*multiple sclerosis*” and “*sodium chloride*”; “*multiple sclerosis*” and “*dietary sodium*”; “*multiple sclerosis*” and “*dietary sodium chloride*” e “*multiple sclerosis*” and “*sodium-restricted diet*”.

Resultados das combinações e critérios de elegibilidade e exclusão

A partir da busca com o uso das bases PubMed, Science Direct e BVS, os artigos encontrados passaram por uma avaliação, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão inicial baseado nos títulos. Aqueles que apresentavam os termos *autoimmunity* e/ ou *autoimmune* e/ou *multiple sclerosis* e/ ou *salt* e /ou *saline* e/ ou *sodium chloride* direcionaram à realização da leitura do abstract/ resumo para enquadrar na lista dos artigos, os quais fariam parte da análise do texto completo, uma vez que o total de número de artigos encontrados nessa seleção foi superior a encontrada na busca pelo EndNote®.

Para critérios de elegibilidade, na segunda busca, realizada por meio da base de dados EndNote®, foram feitas as leituras dos títulos e resumos/abstracts de cada artigo encontrado e o principal critério para inclusão do texto ao presente estudo era relacionar e discutir a alteração da fisiopatologia ou fisiopatogenia da Esclerose Múltipla relacionada ao consumo de cloreto de sódio ou sal de cozinha. Artigos que não faziam tal correlação não foram selecionados.

Foram excluídos artigos que faziam tal correlação, no entanto eram revisões de literatura de qualquer tipo ou meta-análise, comentários do assunto, não possuíam abstract disponível devido ao fato de serem publicações antigas, duplicatas de textos ou ainda que não tivessem como idioma base o inglês. Desse modo, foram obtidos estudos comparativos, estudos de coorte, estudos experimentais feitos *in vivo* e *in vitro*, estudos observacionais, estudos de controle randomizado, estudos de suporte de pesquisa.

Critérios para análise dos artigos

Para adequada análise dos textos selecionados foram estabelecidos critérios como: autor, ano de publicação, tipo de estudo, metodologia, população, idade

da população, valor de referência da quantidade de cloreto de sódio utilizada, duração do estudo e resultados. A presente revisão sistemática não foi registrada em base de registro de protocolos para revisões sistemáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na primeira busca, com os termos “*multiple sclerosis, sodium chloride*”, a base de dados Science Direct apresentava um total de 8222 artigos, disponibilizando apenas 6000. A base PubMed apresentou um total de 39 artigos e a BVS 152 artigos, totalizando 6.191 artigos. Na segunda seleção, os termos utilizados em combinação foram “*multiple sclerosis, sodium-restricted diet*”. A base Science Direct disponibilizou 2618 artigos, PubMed seis artigos e BVS quatro artigos, totalizando 2.628 artigos. Sendo apenas um artigo selecionado (Hucke et al., 2016), como mostra a Figura 1. Quanto à seleção pelo EndNote®, foram encontrados um total de 208 artigos, no entanto apenas 14 artigos que relacionavam o consumo de cloreto de sódio na dieta e alterações no curso da EM. Desses artigos, um artigo de Cortese et al. (2016) se assemelhava ao artigo de Cortese et al. (2017), assim, foi selecionado o artigo de 2017, pela atualidade e disponibilidade. Com isso, totalizou-se 13 artigos selecionados para análise, e para a revisão como mostra a Figura 2, baseando-se nas diretrizes gerais do método PRISMA.

Populações

Devido à diversidade de tipos de estudo, a população analisada varia entre humanos e animais, de forma regularizada, seguindo princípios éticos e normativos de pesquisa. Referente aos estudos em humanos, pode-se dividir, inicialmente, por idade. A maioria dos artigos envolvem a faixa etária adulta, sendo dois estudos adultos independente do sexo (Farez, Fiol, Gaitán, Quintana & Correale, 2017; Fitzgerald et al., 2017), um estudo apenas análise de mulheres (Cortese, Yuan, Chntnis, Ascherio & Munger, 2017), um estudo de dieta para adultos de 19 à 70 anos ou mais, independentemente do sexo, sem aplicação direta, ou seja, sem intervenção prática de dieta (Chenard, Rubenstein, Snetselaar, & Wahls, 2019). Obtiveram-se dois estudos da faixa etária pediátrica (McDonald et al., 2016; Nourbakhsh et al., 2016). Além disso, contemplaram a categoria de selecionados estudos em animais, em sua maioria camundongos, com espécie especificada em cada artigo (Kleinewietfeld et al., 2013; Kremmentsov et al., 2015; Hucke et al., 2016; Jörg et al., 2016; Deng et al., 2017; Hammer et al., 2017). É relevante destacar que na maioria dos estudos em seres humanos foi observado e levado em consideração sexo e etnia dos indivíduos participantes. Além disso, realça-se a utilização de estudos *in vitro* no estudo realizado, visto que esses compõem uma parte importante do arcabouço teórico de grande parte dos outros estudos.

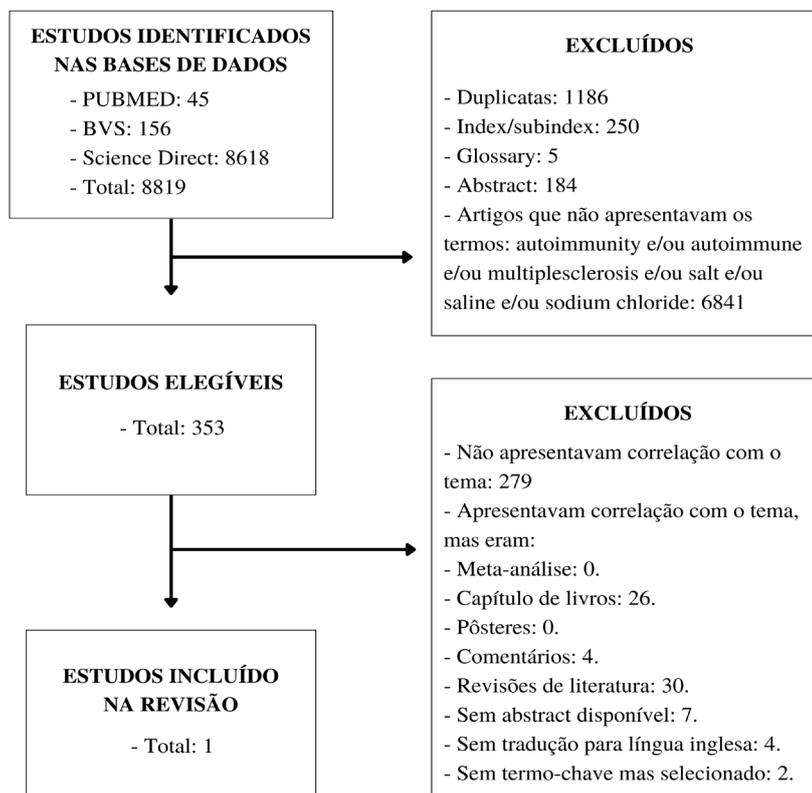


Figura 1. Resultados referentes à seleção Mendeley Desktop®.
Fonte: Os autores.

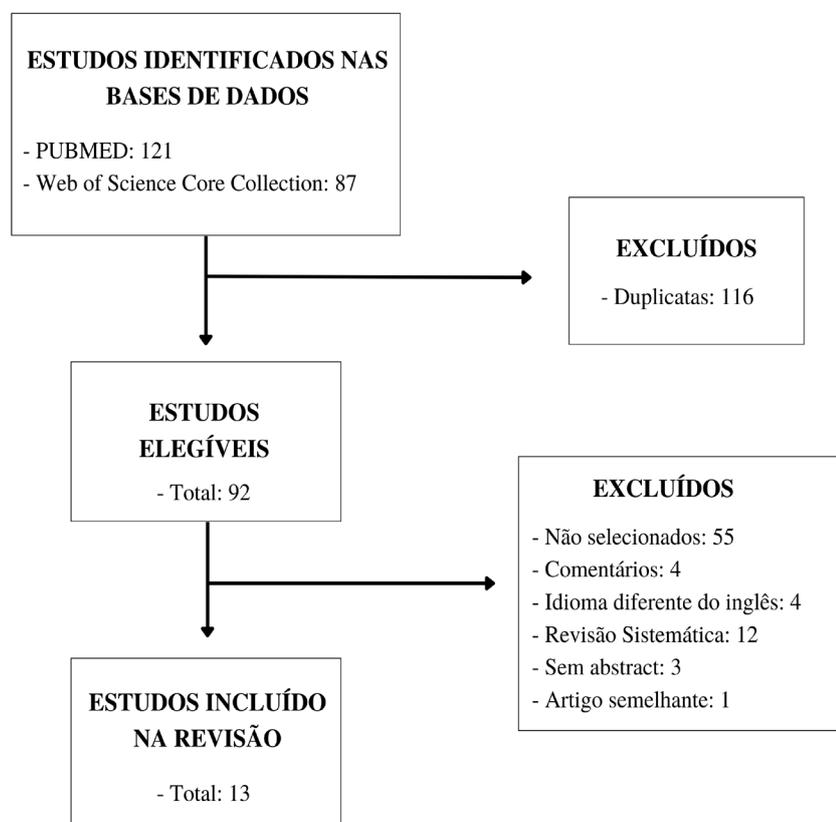


Figura 2. Resultados referentes a seleção EndNote®.
Fonte: Os autores.

Método dos estudos selecionados

Quanto ao tipo de metodologia dos estudos selecionados, a maioria pode ser classificada como estudo experimental, no total de oito estudos (Kleinewietfeld et al., 2013; Kremmentsov et al., 2015; Hernandez et al., 2016; Jörg et al., 2016; Deng et al., 2017; Fitzgerald et al., 2017; CONITEC, 2019; Hammer et al., 2020), os demais podem ser classificados como estudos observacionais (Farez et al., 2014; Nourbakhsh, 2016; Cortese et al., 2017; McDonald et al., 2018), totalizando quatro artigos e um artigo classificado como estudo comparativo (Chenard et al., 2019).

Para verificar o consumo médio de sal, os artigos variaram também na sua forma de medida: quatro estudos (McDonald et al., 2016; Nourbakhsh et al., 2016; Cortese et al., 2017; Chenard et al., 2019) utilizaram mg/dia, g/dia ou mg. Os demais sete estudos (Kleinewietfeld et al., 2013; Hernandez et al., 2015; Kremmentsov et al., 2015; Hucke et al., 2016; Jörg et al., 2016; Deng et al., 2017; Hammer et al., 2017), valeram-se de medidas em porcentagem e milimol (mM). Essa escolha é muitas vezes relacionada ao tipo de estudo, uma vez que alguns artigos aplicaram dietas específicas e outros questionários alimentares para análise validada de consumo de sódio. Apenas dois estudos verificaram o sódio eliminado na urina para avaliação (Farez et al., 2014; Fitzgerald et al., 2017).

O tempo de duração da avaliação dos estudos também variou em anos em cinco estudos (Farez et al., 2014; McDonald et al., 2016; Nourbakhsh et al., 2016; Cortese et al., 2017; Fitzgerald et al., 2017; Chenard et al., 2019); em dias e semanas em sete estudos (Kleinewietfeld et al., 2013; Hernandez et al., 2015; Kremmentsov et al., 2015; Hucke et al., 2016; Jörg et al., 2016; Hammer et al., 2017; Chenard et al., 2019). A particularidade se encontra no estudo de Deng et al. (2017), no qual os autores observaram estudos *in vivo* que durou meses e *in vitro* que teve a distribuição de sódio em horas nas células em análise (Deng et al., 2017).

Efeitos da dieta com alto teor de sal sobre os resultados analisados

Foi observado, conforme a Tabela 1, que a relação entre a fisiopatologia da EM e o consumo exacerbado de sal foi negativa em um total de cinco estudos, de maneira a descartar ou não concluir uma possível correlação entre o consumo de sal e a EM. Os demais artigos apresentam uma possibilidade, na qual a dieta rica em cloreto de sódio pode estar ligada a alteração da EM.

Inicialmente, é importante enfatizar que os termos de pesquisa usados para encontrar os artigos são de extrema relevância, na medida em que, existe diferença entre os descritores de saúde (DeCs) e palavras-chave. Visto que os descritores têm sinônimos e têm um significado, o qual, muitas vezes abrange assuntos e tem estruturas que englobam diferentes temas por ordem e relevância

(Brandau, Monteiro & Braile, 2005).

Pode-se dizer, após análise do referencial da atual pesquisa e dos seus conteúdos, que a maioria dos autores apoia de maneira direta ou inconclusiva que a exposição ao cloreto de sódio (sal de cozinha) pode afetar o curso da doença Esclerose Múltipla.

Os artigos, com estudos em humanos e com dieta ou questionário de dieta, que mostram a existência de correlação da EM com o excesso de sal de cozinha, usam como referência, geralmente, valores abaixo ou mesmo o valor de referência de 1.500 mg/dia (Arnett et al., 2019) ou 2 g/dia (WHO, 2016), sendo o limite diário de ingestão de sódio, isto possibilita uma maior veracidade aos estudos, uma vez que seguem recomendações atuais, tais informações evidenciam-se no Quadro 1. Já os estudos em animais acabam usando porcentagens e valores baseados em dietas para camundongos, como se pode identificar no Quadro 2.

Apesar de existir a facilidade de se aplicar e verificar o consumo de sódio em grandes estudos por meio do questionário, ele ainda pode deixar de analisar o real consumo e metabolização do elemento no organismo (Cortese et al., 2017). É importante lembrar que fatores como quantidade de vezes que o paciente anota conforme o questionário, o número de refeições e outros fatores podem influenciar nas aferições e medições dos questionários (Bentley, 2006). É imprescindível destacar, também, que estudos comparativos entre questionários e coleta de excreção de sódio na urina de 24 horas tem diferença, que é relatado pelo fato de os questionários darem uma variação inferior ao valor real do que é ingerido de sódio (Bentley, 2006). Poucos estudos analisados verificaram a excreção de sódio na urina (Farez et al., 2014; Fitzgerald et al., 2017).

Sabe-se que a dosagem de sódio na urina representa de forma fidedigna a ingestão de sódio, sendo assim, em uma amostra de urina coletada de forma adequada, até 90% do sódio ingerido será excretado na urina, apesar de poderem existir variações com a época do ano e com a quantidade de sal ingerida (McLean, 2014). A equação de Tanaka permitiu que fosse feita a avaliação de população maiores e da excreção de sódio na urina de 24 horas (Tanaka et al., 2002; Farez et al., 2014; Fitzgerald et al., 2017).

Dentre os artigos com estudos experimentais *in vitro* todos fizeram uso do tratamento dos camundongos com dieta salina normal contendo 4% de NaCl na ração e 1% de NaCl na água, para posteriormente realizarem as análises das células e seus efeitos em soluções hipertônicas (quantidade de NaCl variada para cada estudo e relatada na Tabela 2). Desses artigos, os quais abordavam os efeitos das soluções hipertônicas nas células, tivemos a comprovação que a mesma induz a produção de citocinas e imunoestimuladores (Hucke et al., 2016), bem como a estimulação de um estado neuroinflamatório e a

proliferação de células Th17 (Jörg et al., 2016). Ademais, essa polarização de células Th em conjunto com a neuroinflamação corroboram para o desencadeamento de doenças autoimunes (Hammer et al., 2017) como a esclerose múltipla.

Entretanto, ao contrário de estudos realizados *in vitro*, os quais mostram essa relação do NaCl com a indução de células Th17, apresenta-se uma pesquisa *in vivo* que nega o aumento de células Th17 e Th1 induzidas por dietas hipersódicas, explicitando sua função apenas como sendo a de aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica e devido a esse mecanismo corroborar para um estado neuroinflamatório (Krementsov et al., 2015) muito visto em doenças autoimunes.

Seguindo a vertente dos artigos que abordam dietas hipersódicas, Deng et al. (2017) chegaram à conclusão de que o alto teor de sal pode gerar a indução de astrócitos, além de outras citocinas, corroborando com a suposição feita por Hernandez et al. (2015), o qual em seu estudo sugere a relação entre dietas com alto teor de sódio, com a possível contribuição na alteração da microbiota intestinal, induzindo respostas pró-inflamatórias por meio de linfócitos T auxiliares (CD4), contribuindo para o desenvolvimento de doenças autoimunes.

Além das pesquisas relacionando as dietas hipersódicas com indução do desenvolvimento de doenças autoimunes ou em estado neuroinflamatório, os quais corroboram para doenças como a EM, um artigo expôs a piora do quadro inflamatório no curso de uma doença já estabelecida, Farez et al. (2014) mostraram com seu estudo observacional uma exacerbação da EM, em pacientes com ingestão média à alta de sal.

Diferente dessa vertente, um dos autores estudados nesta meta-análise trouxe um ensaio clínico randomizado, no qual questiona-se a influência de dietas hipersódicas no curso de doenças autoimunes e sugere-se então que a ingestão de sal não influencia na evolução ou atividade de doenças como a esclerose múltipla.

Existe um empasse entre dois estudos com mesma base de pesquisa, isto é, análise de sódio na urina e acompanhamento com ressonância magnética, porém, cada qual com sua conclusão. Farez et al. (2014) conjecturam que dietas hipersódicas exacerbam o curso da doença, em contrapartida, Fitzgerald et al. (2017) negam essa mesma afirmação. Esses estudos de corte possuem a incapacidade de excluir fatores de confusão em potencial (como dieta variável em sal no decorrer do estudo, papel da microbiota intestinal, estresse e outras condutas que possam ter impacto na preferência alimentar) (Farez et al., 2014), possibilitando questionamentos sobre a veracidade das conclusões obtidas pelos respectivos estudos.

Outro fato relevante a ser discutido é a disparidade entre os resultados obtidos pelos estudos feitos *in vitro*, isto é, experimentais, por aqueles obtidos por meio de questionários, isto é, observacionais ou caso-controle.

Foram analisados estudos *in vitro* e *in vivo*. Dentre aqueles *in vitro*, todos foram a favor da relação da solução hipersódica com a indução de citocinas e um estado inflamatório. Contrariamente a essa conclusão, tivemos os estudos *in vivo* que negaram em sua maioria (McDonald et al., 2016; Nourbakhsh et al., 2016; Cortese et al., 2017; Fitzgerald et al., 2017) a relação de dietas com alto teor de sal e doenças autoimune ou que foram inconclusivos no referente assunto, como Chenard et al. (2019).

Mediante a essa discordância entre os tipos de estudos e seus respectivos resultados, questiona-se, levando em consideração o enfoque desta revisão, os estudos, contrapondo-os e encontrando semelhanças e divergências entre eles, para, assim, indagar e avaliar qual tipo de estudo avalia de forma mais fidedigna a correlação de dietas ou soluções hipersódicas e seus efeitos nas células e consequentemente no organismo visando a evolução de doenças autoimunes como a EM.

Sendo assim, os estudos utilizados nesta revisão apresentam o predomínio de pesquisas experimentais, uma vez que estes têm, como principal vantagem, em relação a um estudo observacional, capacidade de demonstrar causalidade (Bonita, Beaglehole & Kjellström, 2010). Neste estudo, pôde-se investigar a relação entre causa, dieta ou soluções hipersódicas ao efeito, inflamação.

Outra vantagem dos estudos experimentais está na menor interferência de variáveis, visto que o “ambiente” é controlado ao passo que nos estudos observacionais estão à mercê de uma duração prolongada, a qual sofre interferências externas (Bonita et al., 2010), o que podem modificar o perfil alimentar ou de seleção utilizado do grupo estudado, na medida em quem os estudos observacionais analisados neste trabalho estão na temporalidade de anos e os estudos experimentais apenas em semanas.

Além da própria redução da quantidade do sal, é relevante verificar que alguns autores propõem dietas que já incluam alimentos com menor teor de sódio como a proposta do artigo de Chenard et al. (2019). Nele a Dieta Modificada do Paleolítico com alimentos selecionados é uma opção para controle da EM. Sabe-se que os alimentos de fato influenciam no estado inflamatório do organismo, bem como o próprio jejum intermitente melhorou o quadro inflamatório e a desmielinização característica da doença (Cabo & Mattson, 2019).

Quadro 1
Apresentação dos dados pesquisados por autores segundo a relação entre fisiopatologia de Esclerose Múltipla e o alto consumo de cloreto de sódio na dieta humana – Maringá, 2020.

Autor/Ano	- Tipo de Estudo - Metodologia - População	- Idade da População - Valor de referência - Duração	Resultados
Chenard et al. (2019)	- Comparativo Análise da dieta Wahls - Não especificada - Não especificada	- Entre 19 a 70 anos ou mais - 1350 mg (1000 kcal) - 1350 mg (4184 kJ) - Menos de sete dias	Não conclusivo.
Cortese et al. (2017)	- Observacional/Coorte - Uso do Food Frequency Questionnaire (FFQ) - Humano/ Feminino 80.920:NHS 94.511:NHS II	- 30 – 55 anos (NHS) and 25 – 42 anos (NHSII) - Valores variam de acordo com cada questionário aplicado. VR: 2.300 mg/dia - 38 anos	Excluir Relação de consumo de sódio e desenvolver a doença.
Farez et al. (2014)	- Observacional/ Coorte - Análise de sódio na urina e RM de dois grupos - Humano/Adulto/Masculino e Feminino: 122 Grupo 1: 70 pacientes Grupo 2: 52 pacientes	- NE - VR: Ingestão basal (ingestão abaixo de 2 g / dia), ingestão média (2-4,8 g / dia) e acima da média ($\geq 4,8$ g / dia) - Grupo 1(Coorte): acompanhado por 2 anos	Exacerbação da EM em pacientes com ingestão média e alta de sal.
Fitzgerald et al. (2017)	- Ensaio clínico randomizado/ Experimental - Análise de sódio na urina e RM - Humano/Adulto (Europa e Canadá) 468 pacientes	- NE - A excreção média de sódio na urina em 24 horas foi de 3,7 g / dia - 5 anos	Sugerem que a ingestão de sal não influencia no curso ou atividade da doença MS.
McDonald et al. (2016)	- Humano/Pediátrico/Masculino e Feminino: - Início do estudo: 631 Pacientes - Conclusão do estudo: 501(170 casos e 331 controles) pacientes	- Casos: média de 15,2 anos Controle: média de 14 anos - VR: 1000 mg/dia 1 a 3 anos; 1200 mg/dia 4 a 8 anos e 1500 mg/dia 9 a 19 anos - Obtido: Casos: 2044 mg / dia (média) Controles :2030 mg / dia (média) - Participantes selecionados de 2011 a 2014	O estudo não comprova a relação pediátrica entre o consumo de sal e o desenvolvimento de EM.
Nourbakhsh et al. (2016)	- Observacional/Caso-controle - Questionário Block Kids Food Screener (NutritionQuest) - Humano/Pediátrico – 174 pacientes com SCI, no entanto iniciou com 275.	- 15 anos (média) - VR por idade: 1000 mg / dia, 1-3 anos de idade;1200 mg / dia 4-8 anos; 1500 mg / dia 9-19 anos) Obtido:1975 mg média. - Acompanhamento médio de 1,8 anos	Sem relação entre valor do consumo de sal e recidivas de EM.
Deng et al. (2017)	- Experimental - Dosagem <i>In vitro</i> : solução salina e solução controle - Dieta <i>In vivo</i> : dieta normal (grupo 1) e HSD (grupo 2) para dois grupos de camundongos - Animais/ Camundongos Sprague-Dawley machos em dois grupos: 1 e 2	- De 8 semanas até 1 ano - <i>In vitro</i> : NaCl em concentrações de 0/20/40/80 mM para NaCl 24h ou 40mM por 6h / 12h / 24h. <i>In vivo</i> : Dieta salina normal (água e ração – grupo 1) e Dieta com concentração de ração com sódio contendo 8% de NaCl e 1% solução salina (grupo 2) - <i>In vitro</i> : Não específico –6h/12h/24h <i>In vivo</i> : Dieta de 30-60 dias	O alto teor de sal pode gerar a indução de astrócitos além de outras citocinas.
Hammer et al. (2017)	- Experimental - Dosagem <i>In vitro</i> : Avaliar efeitos adicionais da solução salina nas células T CD4+ <i>in vitro</i> - Animais/ Camundongos. Não especificado a espécie.	- 10 a 12 semanas. - <i>In vivo</i> : Dieta com concentração de ração com sódio contendo 4% de NaCl e água da torneira contendo 1% de NaCl. <i>In vitro</i> : NaCl em concentrações de 40 mM - <i>In vivo</i> : Dieta de 4 semanas <i>In vitro</i> : NE	Demonstra um efeito parcialmente aditivo de NaCl na polarização de células Th <i>in vitro</i> e nas respostas das células Th na neuroinflamação autoimune.
Hernandez et al. (2015)	- Experimental - Dosagem <i>In vitro</i> : Avaliar se o aumento de NaCl <i>in vitro</i> prejudica acentuadamente a função células Treg. - Animais/ Camundongos NSG machos. Não especificado a espécie.	- 6 a 10 semanas de idade - <i>In vivo</i> : dieta salina normal (NSD), contendo 0,4% de NaCl. <i>In vitro</i> : NaCl em concentrações de 40 mM. - <i>In vivo</i> : Dieta de 3 semanas <i>In vitro</i> : NE	Expõe a relação direta entre uma dieta rica em sal e a perda das funções supressões das Células Treg associada à indução de Tregs secretores de IFN γ . O trabalho ainda sugere, mas de forma inconclusiva, a relação entre dietas com alto teor e alterações na microbiota intestinal, induzindo respostas pró-inflamatórias em células CD4 efetoras e vias de T reg contribuindo para o desenvolvimento de doenças autoimunes.
Hucke et al. (2016)	- Experimental - Dosagem <i>In vitro</i> : Avaliar efeitos de soluções salinas nos macrófagos derivados da medula óssea dos camundongos - Animais/ Camundongos	- 6 e 16 semanas - <i>In vivo</i> : dieta salina normal contendo 4% de NaCl na ração e 1% de NaCl na água. <i>In vitro</i> : NaCl em concentrações de 20 ou 40 mM - <i>In vivo</i> : Dieta de 1 semana <i>In vitro</i> : NE	Mostrou que a adição de NaCl em macrófagos provocou um forte efeito pró-inflamatório caracterizado pela produção aumentada de citocinas, aumento da expressão de moléculas imunostimulantes e um aumento da proliferação de células T. Esse fenótipo de macrófago pró-inflamatório induzido por NaCl foi acompanhado por aumento da ativação das vias de sinalização NF-kB e MAPK que agravam a autoimunidade do SNC.

Continua

Quadro 1 Continuação

Jörg et al. (2016)	- Experimental - Dosagem <i>In vitro</i> : Solução salina adicionada a células de camundongos a fim de defender um efeito direto do NaCl nas células Th17 na neuroinflamação - Animais/ Camundongos do tipo selvagem	- Com 8 a 11 semanas de idade - <i>In vivo</i> : dieta salina normal contendo 4% de NaCl na ração e 1% de NaCl na água. <i>In vitro</i> : NaCl em concentrações de 20, 40 ou 80 mM - <i>In vivo</i> : Dieta de 2 semanas. <i>In vitro</i> : 10 dias.	Mostrou-se que o NaCl afeta diretamente a neuroinflamação através das células Th17, porém não interfere na ativação ou maturação das células dendríticas.
Kleinewietfeld et al. (2013)	- Experimental - Dosagem <i>In vitro</i> : Avaliar efeitos de soluções salinas na indução de células TH17. - Animais Camundongos	- <i>In vivo</i> : dieta salina normal contendo 4% de NaCl na ração e 1% de NaCl na água. <i>In vitro</i> : NaCl em concentrações de 10 - <i>In vivo</i> : Dieta de 1 semanas. <i>In vitro</i> : 12 dias - <i>In vivo</i> : dieta de 1 semanas. <i>In vitro</i> : 12 dias	Provou-se que pequenos aumentos na concentração de NaCl são muito eficientes para estimular citocinas inflamatórias como IL-17 ^a em células CD4 naive.
Krementsov et al. (2015)	- Experimental - Dosagem <i>in vivo</i> : 2 modelos genéticos diferentes da doença EAE crônica B6 e o tipo de remissão recidivante SJL foram avaliados com rações hipersódicas - Animais/Camundongos do tipo selvagem	- NE - <i>In vivo</i> : dieta salina normal contendo 4% de NaCl na ração e 1% de NaCl na água. - <i>In vivo</i> : Dieta de 3 a 4 semanas.	Dietas ricas em sódio não aumentam as respostas inflamatórias por via Th17 ou Th1, entretanto apresentou-se um aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica.

Fonte: Os autores.

Notas: VR: valor de referência; SCI: Síndrome Clinicamente Isolada; EM: Esclerose Múltipla; HSD: dieta com alto teor de sal; NE: não especificado.

Quadro 2

Apresentação dos dados pesquisados por autores segundo a relação entre fisiopatologia de Esclerose Múltipla e o alto consumo de cloreto de sódio na dieta animal – Maringá, 2020.

Autor/Ano	- Tipo de Estudo - Metodologia - População	- Idade da População - Valor de referência - Duração	Resultados
Deng et al. (2017)	- Experimental - Dosagem <i>In vitro</i> : solução salina e solução controle Dieta <i>In vivo</i> : Dieta normal (grupo 1) e HSD (grupo 2) para dois grupos de camundongos - Animais/ Camundongos Sprague-Dawley machos em dois grupos: 1 e 2	- De 8 semanas até 1 ano - <i>In vitro</i> : NaCl em concentrações de 0/20/40/80 mM para NaCl 24h ou 40mM por 6h / 12h / 24h. <i>In vivo</i> : Dieta salina normal (água e ração – grupo 1) e Dieta com concentração de ração com sódio contendo 8% de NaCl e 1% solução salina (grupo 2) - <i>In vitro</i> : Não específico – 6h/12h/24h <i>In vivo</i> : Dieta de 30-60 dias	O alto teor de sal pode levar a indução de astrócitos além de outras citocinas
Hammer et al. (2017)	- Experimental - Dosagem <i>In vitro</i> : Avaliar os efeitos adicionais da solução salina nas células T CD4+ <i>in vitro</i> . - Animais/Camundongos. Não especificado a espécie.	- 10 a 12 semanas. - <i>In vivo</i> : Dieta com concentração de ração com sódio contendo 4% de NaCl e água da torneira contendo 1% de NaCl. <i>In vitro</i> : NaCl em concentrações de 40 mM. - <i>In vivo</i> : Dieta de 4 semanas <i>In vitro</i> : NE	Demonstra um efeito parcialmente aditivo de NaCl na polarização de células Th <i>in vitro</i> e nas respostas das células Th na neuroinflamação autoimune.
Hernandez et al. (2015)	- Experimental - Dosagem <i>In vitro</i> : Avaliar se o aumento de NaCl <i>in vitro</i> prejudica acentuadamente a função células Treg. - Animais/ Camundongos NSG machos. Não especificado a espécie.	- 6 a 10 semanas de idade - <i>In vivo</i> : dieta salina normal (NSD), contendo 0,4% de NaCl. <i>In vitro</i> : NaCl em concentrações de 40 mM. - <i>In vivo</i> : Dieta de 3 semanas <i>In vitro</i> : NE	Expõe a relação direta entre uma dieta rica em sal e a perda das funções supressoras das células T reg associada à indução de células secretoras de IFN γ . O trabalho ainda sugere, mas de forma inconclusiva, a relação entre dietas com alto teor e alterações na microbiota intestinal, induzindo respostas pró-inflamatórias em células CD4 efectoras, contribuindo para o desenvolvimento de doenças autoimunes.
Hucke et al. (2016)	- Experimental - Dosagem <i>In vitro</i> : Avaliar efeitos de soluções salinas nos macrófagos derivados da medula óssea dos camundongos - Animais/ Camundongos	- 6 e 16 semanas - <i>In vivo</i> : dieta salina normal contendo 4% de NaCl na ração e 1% de NaCl na água. <i>In vitro</i> : NaCl em concentrações de 20 ou 40 mM - <i>In vivo</i> : Dieta de 1 Semanas <i>In vitro</i> : NE	Mostrou que a adição de NaCl em macrófagos provoca um forte efeito pró-inflamatório caracterizado pela produção aumentada de citocinas, da expressão de moléculas imunoestimulantes e da proliferação de células T. Esse mecanismo pró-inflamatório induzido por NaCl foi acompanhado do aumento da ativação das vias NF-kB e MAPK que agravam a inflamação no SNC.
Jörg et al. (2016)	- Experimental - Dosagem <i>In vitro</i> : Solução salina adicionada a células de camundongos a fim de defender um efeito direto do NaCl nas células Th17 na neuroinflamação - Animais/ Camundongos do tipo selvagem	- Com 8 a 11 semanas de idade. - <i>In vivo</i> : dieta salina normal contendo 4% de NaCl na ração e 1% de NaCl na água. <i>In vitro</i> : NaCl em concentrações de 20, 40 ou 80 mM. - <i>In vivo</i> : Dieta de 2 semanas. <i>In vitro</i> : 10 dias.	Mostrou-se que o NaCl afeta diretamente a neuroinflamação através das células Th17, porém não interfere na ativação ou maturação das células dendríticas.

Continua

Quadro 2 Continuação

Kleinewietfeld et al. (2013)	<ul style="list-style-type: none"> - Experimental - Dosagem <i>In vitro</i>: avaliar efeitos de soluções salinas na indução de células TH17 - Animais/camundongos 	<ul style="list-style-type: none"> - NE - <i>In vivo</i>: dieta salina contendo 4% de NaCl na ração e 1% de NaCl na água. <i>In vitro</i>: NaCl em concentrações de 10. - <i>In vivo</i>: Dieta de 1 semanas. <i>In vitro</i>: 12 dias 	Provou-se que pequenos aumentos na concentração de NaCl são suficientes para estimular citocinas inflamatórias como IL-17 ^a células CD4 naive.
Krementsov et al. (2015)	<ul style="list-style-type: none"> - Experimental - Dosagem <i>in vivo</i>: 2 modelos genéticos diferentes da doença: EAE crônica B6 e o tipo remissão recidivanteSJL foram avaliados com rações hipersódicas. - Animais/ Camundongos do tipo selvagem. 	<ul style="list-style-type: none"> - NE - <i>In vivo</i>: dieta salina normal contendo 4% de NaCl na ração e 1% de NaCl na água. - <i>In vivo</i>: Dieta de 3 a 4 semanas. 	Dietas ricas em sódio não aumentam as respostas inflamatórias por via Th17 ou Th1, entretanto aumentam a permeabilidade da barreira hematoencefálica.

Fonte: Os autores.

Nota: VR: valor de referência; EM: Esclerose Múltipla; HSD: dieta com alto teor de sal; NE: não especificadas.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, existe um maior número referente a favor da relação consumo de sódio e EM. No entanto, a diversidade de metodologias utilizadas dificulta a conclusão definitiva, isso devido aos estudos experimentais serem, em quase sua totalidade, estudos *in vitro*, dificultando, desse modo, a conclusão da apresentação em seres humanos. Além disso, os estudos feitos em seres humanos possuem muitas variáveis como gênero, idade e metodologia, em adição ao viés tempo

de estudo, atrapalhando a padronização e a exatidão de resultados. O consumo de sal, como demonstrado ao longo do estudo, tem influência sobre diversos aspectos do organismo, desde sua indução de um estado inflamatório até a exacerbação de quadros de EM, porém ainda faltam evidências para comprovar como esse mecanismo atinge as doenças autoimunes e como isso poderia ser controlado, implicando a mudança no curso da doença.

REFERÊNCIAS

- Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., ... Ziaeian, B. (2019). ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary. *Circulation*, 140(11), pp. e563-e565. doi: 10.1161/cir.0000000000000677
- Barros, R. R. (2008). *Consumo de alimentos industrializados e fatores associados em adultos e idosos residentes no município de São Paulo*. (Tese). Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. doi:10.11606/D.6.2008.tde-11092008-144638
- Bentley, B. (2006). A review of methods to measure dietary sodium intake. *The Journal of Cardiovascular Nursing*, 21(1), p. 63-67. doi: 10.1097/00005082-200601000-00012
- Bonita, R., Beaglehole, R., & Kjellström, T. (2010). *Epidemiologia Básica*. 2. ed. São Paulo: Livraria Santos Publisher: Com. Imp. Ltda.
- Borges, V. A. (2014). *Alto teor de sódio presente nos alimentos e suas consequências: um estudo de caso com alunos do 9º ano no município de IV Centenário*. (Monografia). Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Medianeira, Brasil.
- Brandau, R., Monteiro, R., & Braile, D. M. (2005). Importância do uso correto dos descritores nos artigos científicos. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, 20(1), p. 7-9. doi: 10.1590/s0102-76382005000100004
- Brasil. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual De Saúde (BVS). (2019). 30/8: *Dia Nacional de Conscientização Sobre a Esclerose Múltipla*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Cabo, R., & Mattson, M. P. (2019). Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *New England Journal of Medicine*, 381(26), p. 2541-2551. doi: 10.1056/nejmra1905136
- Chenard, C., Rubenstein, L., Snetselaar, L., & Wahls, T. L. (2019). Nutrient composition comparison between a modified paleolithic diet for Multiple Sclerosis and the recommended healthy U.S. - Style Eating Pattern. *Nutrients*, 11(3), p. 537. doi: 10.3390/nu11030537
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. (2019). *Relatório de recomendações: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla*.

- Cortese, M., Yuan, C., Chitnis, T., Ascherio, A., & Munger, K. L. (2017). No association between dietary sodium intake and the risk of multiple sclerosis. *Neurology*, *89*(13), p. 1322. doi: 10.1212/wnl.00000000000004417
- Deng, Z., Wang, Y., Zhou, L., Shan, Y., Tan, S., Cai, W., ... Lu, Z. (2017). High salt-induced activation and expression of inflammatory cytokines in cultured astrocytes. *Cell Cycle*, *16*(8), pp. 785-794. doi: 10.1080/15384101.2017.1301330
- Farez, M. F., Fiol, M. P., Gaitán, M. I., Quintanta, F. J., & Correale, J. (2014). Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *86*(1), p. 26-31. doi: 10.1136/jnnp-2014-307928
- Fitzgerald, K. C., Munger, K. L., Hartung, H. P., Freedman, M. S., Montalbán, X., Edan, G., ... Ascherio, A. (2017). Sodium intake and multiple sclerosis activity and progression in BENEFIT. *Annals of Neurology*, *82*(1), pp. 20-29. doi: 10.1002/ana.24965
- Hammer, A., Schliep, A., Jörg, S., Haghika, A., Gold, R., Kleinewietfeld, M., ... Linker, R. A. (2017). Impact of combined sodium chloride and saturated long-chain fatty acid challenge on the differentiation of T helper cells in neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*, *14*(1), p. 184. doi: 10.1186/s12974-017-0954-y
- Hernandez, A. L., Kitz, A., Wu, C., Lowther, D. E., Rodriguez, D. M., Vudattu, N., ... Hafler, D. A. (2015). Sodium chloride inhibits the suppressive function of FOXP3+ regulatory T cells. *Journal of Clinical Investigation*, *125*(11), pp. 4212-4222. doi: 10.1172/jci81151
- Hucke, S., Eschborn, M., Liebmann, M., Herold, M., Freise, N., Engbers, A., ... Klotz, L. (2016). Sodium chloride promotes pro-inflammatory macrophage polarization thereby aggravating CNS autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, *67*(1), pp. 90-101. doi: 10.1016/j.jaut.2015.11.001
- Jörg, S., Kissel, J., Manzel, A., Kleinewietfeld, M., Haghikia, A., Gold, R., ... Linker, R. A. (2016). High salt drives Th17 responses in experimental autoimmune encephalomyelitis without impacting myeloid dendritic cells. *Experimental Neurology*, *279*, p. 212-222. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.03.010
- Kleinewietfeld, M., Manzel, A., Titze, J., Kvardan, H., Yosef, N., Linker, R. A., ... Hafler, D. A. (2013). Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*, *496*(7446), pp. 518-522. doi: 10.1038/nature11868
- Krementsov, D. N., Case, L. K., Hickey, W. F., & Teuscher C. (2015). Exacerbation of autoimmune neuroinflammation by dietary sodium is genetically controlled and sex specific. *The FASEB Journal*, *29*(8), pp. 3446-3457. doi: 10.1096/fj.15-272542
- Machado, S. et al. (2012). *Recomendações esclerose múltipla*. São Paulo: Ominfarma.
- McDonald, J., Graves, J., Waldman, A., Lotze, T., Scheriner, T., Belman, A., ... Waubant, E. (2016). A case-control study of dietary salt intake in pediatric-onset multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *6*(1), pp. 87-92. doi: 10.1016/j.msard.2016.02.011
- McLean, R. (2014). Measuring population sodium intake: a review of methods. *Nutrients*, *6*(11), pp. 4651-4662. doi: 10.3390/nu6114651
- Nourbakhsh, B., Graves, J., Casper, T. C., Lulu, S., Waldman, A., Belman, A., ... Waubant, E. (2016). Dietary salt intake and time to relapse in paediatric multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *87*(12), pp. 1350-1353. doi: 10.1136/jnnp-2016-313410
- O'Gorman, C., Lucas, R., & Taylor, B. (2012). Environmental risk factors for multiple sclerosis: a review with a focus on molecular mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, *13*(9), pp. 11718-11752. doi: 10.3390/ijms130911718
- Oliveira, E. M. L., & Souza, N. A. (1998). Esclerose Múltipla. *Revista Neurociências*, *6*(3), pp. 114-118.

- Silva, V. M., & Silva, D. F. (2014). Esclerose Múltipla: imunopatologia, diagnóstico e tratamento – Artigo de revisão. *Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente*, 2(3), pp. 81-90. doi: 10.17564/2316-3798.2014v2n3p81-90
- Sobral, M., & Dias, J. (2014). Multiple Sclerosis and pregnancy. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*, 4, pp. 293-297.
- Tanaka, T., Okamura, T., Miura, K., Kadowaki, T., Ueshima, H., Nagakawa, H., & Hashimoto, T. (2002). A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *Journal of Human Hypertension*. 16(2), pp. 97-103. doi: 10.1038/sj.jhh.1001307
- World Health Organization. (2016). *Salt reduction*. United Nations. World Health Organization.