

# RELAÇÃO ENTRE A DISBIOSE E ESCLEROSE MÚLTIPLA: um scoping review

Alenah Caroline Conrado Barreto<sup>1</sup>  
Gisele Barreto Lopes Menezes<sup>2</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A disbiose intestinal é caracterizada pela prevalência de bactérias patogênicas no trato gastrointestinal humano, devido ao frágil equilíbrio da microbiota intestinal, doenças autoimunes podem ser a causa do quadro. A Esclerose Múltipla é uma doença autoimune que afeta o sistema nervoso central, gerando diversos sintomas, incluindo a diminuição da motilidade intestinal, que é uma das possíveis causas da disbiose. **Objetivo:** Analisar e comparar os achados da literatura que relacionam a microbiota intestinal humana com a Esclerose Múltipla, e os resultados das intervenções com probióticos. **Métodos:** Esta é uma revisão da literatura do tipo scoping review, a busca foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO, BVS e LILACS. Utilizou-se os DECS disbiose, esclerose múltipla, microbioma gastrointestinal, microbiota intestinal. Foram incluídos no estudo artigos de estudos originais em humanos, com idade acima de 18 anos, portadores de EM, e que apresentassem a composição da microbiota do indivíduo ou estudasse os efeitos da intervenção com probióticos. **Resultados:** Foram incluídos 09 estudos, entre os períodos de 2010 e 2019. Onde 85,5% dos estudos que realizaram estratificação da microbiota encontraram menores níveis de *Prevotella*, e maiores níveis de *Streptococcus* e *Blautia*, na microbiota do grupo com EM. A intervenção com probióticos diminuiu os níveis de *Blautia* e *Akkermansia*, além de reduzir a expressão gênica do mRNA da interleucina-8, uma citocina pró inflamatória. **Conclusão:** Os estudos encontrados comprovam que há biomarcadores característicos da microbiota intestinal dos indivíduos com EM. A intervenção com probióticos se mostrou eficaz na regulação da disbiose nesses indivíduos.

**Palavras-Chave:** Disbiose, Esclerose Múltipla, Microbioma Gastrointestinal.

## 1. INTRODUÇÃO

A disbiose intestinal é caracterizada pela prevalência de bactérias patogênicas no trato gastrointestinal (TGI) humano, criando um desbalanço na microbiota intestinal, que pode acarretar em algumas manifestações clínicas, nas pessoas que apresentam este quadro<sup>1</sup>. A microbiota intestinal humana é composta por variadas bactérias que se alojam no TGI no período pós-natal, e desempenham funções imunomoduladoras no hospedeiro, trazendo benefícios quando se encontra em equilíbrio<sup>2</sup>. O equilíbrio deste sistema delicado é influenciado por fatores externos, tais como: má alimentação, infecções virais, estresse; e fatores internos, como complicações no trato gastrointestinal, doenças, e doenças autoimunes<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Bacharelada em Nutrição, UCSal, alenah.barreto@ucsal.edu.br

<sup>2</sup> Mestre em Patologia, docente UCSal, UCSal, gisele.menezes@pro.ucsal.br

Existem evidências científicas da relação entre a disbiose intestinal e a Esclerose Múltipla (EM), que é uma doença autoimune desmielinizante que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC); onde há uma resposta exacerbada do Sistema Imunológico que provoca lesões no SNC, este atua destruindo a bainha de mielina, provocando uma falha na conexão entre o cérebro e o restante do sistema nervoso, levando a lentidão dos reflexos, como por exemplo a redução da motilidade intestinal<sup>3</sup>.

Passos & Moraes-Filho<sup>4</sup> indicam que a diminuição da motilidade intestinal leva ao acúmulo de fezes e restos alimentares no intestino, o que favorece o desequilíbrio da população de bactérias em todo o TGI, configurando um quadro de disbiose. Por outro lado, a ocorrência da disbiose no organismo de uma pessoa predisposta a desenvolver Esclerose Múltipla, pode corroborar com um estado pró-inflamatório do organismo que pode levar ao desenvolvimento da EM nessas pessoas<sup>5</sup>.

Há uma relação direta do TGI com o sistema imune, comprovada através da quantidade de células imunes presentes na superfície intestinal, que estão sempre trabalhando para defender o organismo de ataques de bactérias, vírus, helmintos e toxinas que possam chegar até ele. A presença da microbiota intestinal forma uma barreira física e oferecem estímulos biológicos para que o sistema imune se mantenha em alerta, tornando essa resposta imune intestinal mais rápida e eficaz em caso de ataques, e também previne a ativação de uma resposta imune muito grande e reforçada sem a real necessidade; que é o que ocorre em doenças autoimunes como a EM<sup>6</sup>.

Para Tremlett & Waubant<sup>7</sup>, e Jangi et al<sup>8</sup>, a microbiota do paciente com EM têm uma composição distinta de uma microbiota saudável. Jangi et al<sup>8</sup>, ao avaliar o microbioma intestinal de uma população com EM, através das fezes, observou que 33% das pessoas com EM possuíam muito mais bactérias do tipo *Methanobrevibacter*, que ativa células dendríticas humanas, mostrando seu papel em doenças inflamatórias; e tinham a redução de bactérias como a *Faecalibacterium*, que produzem butirato, que confere ações anti-inflamatórias.

A manifestação da EM ocorre no sistema nervoso e imunológico, resultando, entre muitos outros sintomas, na diminuição da motilidade intestinal e em um estado pró-inflamatório constante. Estes fatores se relacionam diretamente com um quadro de disbiose, seja através do favorecimento do aumento da quantidade de bactérias

não benéficas na microbiota causado pela diminuição da motilidade intestinal, ou pela ocorrência da disbiose que desencadeia um estado pró-inflamatório no corpo do indivíduo, beneficiando o aparecimento da EM em pessoas pré dispostas a tal, ou contribuindo no avanço da doença<sup>9</sup>.

Dito isto, é importante concentrar as informações contidas nos artigos encontrados sobre a interação existente entre a disbiose e a Esclerose Múltipla; com objetivo de discutir sobre a relação entre disbiose e EM, e assim unificar as informações em um único artigo. Assim, esse artigo tem como objetivo fazer uma revisão e discutir os resultados de estudos que relacionam disbiose intestinal com a esclerose múltipla.

Este estudo caracteriza-se como revisão de literatura, do tipo *Scoping Review*. Foi realizada uma busca duplo cego, que ocorreu de Março a Junho de 2020 nas bases de dados do Medline (PubMed), na Scientific Electronic Library Online (SciELO), na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e no LILACS. Foram selecionados artigos publicados entre 2010 e 2020, mediante a utilização dos Descritores em Ciência da Saúde (DECS): disbiose, esclerose múltipla, microbioma gastrointestinal, microbiota intestinal; e seus respectivos correlatos em inglês: dysbiosis, multiple sclerosis, gastrointestinal microbiome, intestinal microbiota. Estes foram combinados entre si, mediante o uso dos operadores booleanos E e OU, e em inglês, AND e OR. Foram incluídos estudos que se encontravam nas referências dos artigos selecionados, mas que não estavam presentes nos resultados das buscas.

Adotou-se como critérios de inclusão: estudos em indivíduos de qualquer faixa etária com diagnóstico de Esclerose Múltipla, não importando se estavam em fase ativa ou de remissão. Os estudos selecionados deveriam apresentar a estratificação da microbiota intestinal dos participantes. Adotou-se como critérios de exclusão: estudos realizados em animais, revisão sistemática da literatura, estudos que estejam em idiomas que não sejam Inglês ou Português, e que estejam duplicados nas bases.

Após realizar a busca, a pré-seleção foi feita através da leitura do título dos artigos, e verificação dos nomes dos autores, para exclusão dos artigos duplicados, os títulos devem conter as palavras Esclerose Múltipla, disbiose e/ou microbiota intestinal. Logo depois foi realizada a leitura do resumo dos artigos, onde foi feita uma segunda análise, ao observar a presença dos critérios de exclusão no corpo do resumo. As publicações selecionadas foram lidas na íntegra, e mantidas caso

estivessem dentro dos critérios de inclusão. Dos artigos selecionados na última etapa, tiveram as informações pertinentes. Para tabular os dados foi utilizado o Google Office Sheets® versão 2019, seguido da análise qualitativa descritiva para identificação de padrões existentes na microbiota de um indivíduo com esclerose múltipla descrita na literatura atual até o momento.

Com a estratégia de busca utilizada para pesquisa foram obtidos o total de 165 publicações relacionadas ao tema, que após a leitura dos títulos e resumos, 80 artigos constaram como duplicados, 67 foram excluídos por serem revisão de literatura ou sistemática, e 18 artigos foram pré-selecionados. Após exclusão de 10 artigos que não atenderam aos critérios, e a inclusão de 1 artigo selecionado das referências utilizadas para confecção dos artigos encontrados na pesquisa, 09 estudos foram incluídos neste Scoping Review (Figura 1).

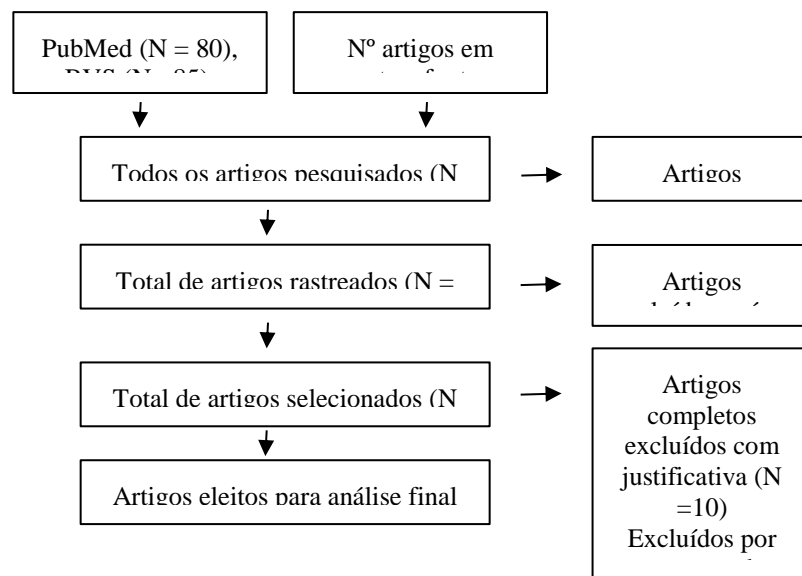


Figura 1 - Fluxograma de seleção de estudos inclusos no Scoping Review..

Todos os estudos selecionados para compor esta revisão tinham humanos como participantes das pesquisas e usaram indivíduos saudáveis como grupo controle, originalmente foram publicados na língua inglesa ou espanhola. Os locais de realização dos estudos foram nos Estados Unidos da América, China e Espanha. Esses foram publicados entre os anos de 2015 e 2019. Os artigos selecionados estão descritos em dois quadros: No Quadro 1, encontram-se os estudos que avaliaram a composição da microbiota dos indivíduos, e no Quadro 2, encontram-se os estudos que realizaram intervenção com o uso de probióticos.

Quadro 1 - Quadro de estudos que realizaram análise da composição da microbiota intestinal (Continua)

<b>Autor e Ano</b>	<b>Paciente</b>	<b>Interesse</b>	<b>Controle</b>	<b>Bactérias com níveis acima do normal em pacientes com EM</b>	<b>Bactérias com níveis abaixo do normal em pacientes com EM</b>
CHEN, et al; 2016.	Indivíduos com esclerose múltipla (em remissão e ativa).	Verificar se a microbiota do paciente com EM está em disbiose em relação aos controles	Indivíduos saudáveis	<i>Akkermansia</i> <i>Blautia</i> <i>Dorea</i> <i>Flavobacterium</i> <i>Mycoplana</i> <i>Pedobacter</i> <i>Pseudomonas</i>	<i>Adlercreutzia</i> <i>Collinsella</i> <i>Coprabacillus</i> <i>Erysipelotrichaceae</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Parabacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Proteobacteria</i> <i>Veillonellaceae</i>
JANGI, et al; 2016.	Indivíduos com esclerose múltipla tratada e não tratada.	Investigar alterações do microbioma intestinal de pacientes com EM é alterada.	Indivíduos saudáveis	<i>Akkermansia</i> <i>Blautia</i> <i>Haemophilu</i> <i>Methanobrevibacter</i>	<i>Butyricimonas</i> <i>Paraprevotella</i> <i>Prevotella</i> <i>Collinsella</i> <i>Slackia</i> <i>Sutterella</i> <i>Faecalibacterium</i>
MIYAKE, et al; 2015.	Indivíduos com esclerose múltipla.	Investigar se a microbiota de pacientes com EM é alterada.	Indivíduos saudáveis	<i>Akkermansia</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Blautia</i> <i>Clostridium</i> <i>Eggerthella</i> <i>Streptococcus</i>	<i>Anaerostipes</i> <i>Bacteroides</i> <i>Clostridia cluster XIVa/IV</i> <i>Eubacterium</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Prevotella</i> <i>Sutterella.</i>

CÁSTILLO-ÁLVAREZ, et al 2018	Indivíduos com esclerose múltipla em tratamento comum e indivíduos com Esclerose múltipla recebendo tratamento com interferon $\beta$ -1b.	Verificar a composição da microbiota de pacientes com EM e se o interferon $\beta$ -1b, traz algum impacto sobre a microbiota.	Indivíduos saudáveis	<i>Akkermansia</i> <i>Faecalibacterium</i> sp. <i>Ruminococcus</i> sp . <i>Oscillospiraceae</i> <i>Blautia</i> sp . <i>Sinorhizobium</i> sp . <i>Anaerostipes</i> sp . <i>Clostridium bolteae</i> <i>Dialister</i> sp . <i>Alistipes onderdonkii</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Coriobacterium</i> sp.	<i>Eubacterium elegens</i> ; <i>Prevotella copri</i> ; <i>Bacteroides não cultivadas</i> sp . ; <i>alfa</i> <i>Proteobacterium não cultivada</i> ; e <i>Pseudomonas</i> sp.
ZENG, et al; 2019.	Indivíduos com esclerose múltipla, com e sem uso de imunossuppressores, e indivíduos com Transtorno do Espectro de Neuromielite Óptica	Verificar se a composição da microbiota de pacientes com EM se distingue da microbiota do paciente controle.	Indivíduos saudáveis	<i>Clostridiales</i> <i>Streptococcus</i>	<i>Faecalibacterium</i> <i>Prevotella</i>

Quadro 1 - Quadro de estudos que realizaram análise da composição da microbiota intestinal

Autor e Ano	Paciente	Interesse	Controle	Bactérias com níveis acima do normal em pacientes com EM	Bactérias com níveis abaixo do normal em pacientes com EM
FORBES, et al; 2018	Indivíduos com doenças inflamatórias imunomediadas (DII).	Verificar se há um padrão existente na microbiota de pessoas acometidas por doenças inflamatória imunomediadas.	Indivíduos saudáveis	<i>Actinomyces Eggertella</i> <i>Clostridium III</i> <i>Faecalicoccus</i> <i>Streptococcus Anaerofustis</i> <i>Erysipelotrichaceae</i> <i>Turicibacter</i>	<i>Gemmiger</i> <i>LachnospiraceaeS</i> <i>porobacter</i> <i>Dialister</i>

OEZGUEN, et al; 2019.	Indivíduos com esclerose múltipla e indivíduos com doença de Behçet	Caracterizar a microbiota de um indivíduo com EM ou doença de Behçet	Indivíduos saudáveis	<i>Clostridium XVIII</i> <i>Ruminococcus</i> <i>Coriobacteriaceae,</i> <i>Butyricoccus</i> <i>Dorea</i> <i>Escherichia</i> <i>Shigella</i> <i>Parabacteroides</i> <i>Gemmiger</i>	<i>Faecalibacterium</i> <i>Prevotella</i> <i>Succinivibrio</i> <i>Erysipelatrichacea</i> <i>e</i>
-----------------------	---	--	----------------------	---	---

Fonte: Elaborado pela autora, 2020.

Em todos os estudos analisados, a prevalência de um microbioma intestinal distinto em pacientes com Esclerose Múltipla em relação a pacientes controle foi comprovada. A presença de marcadores que indicam disbiose intestinal em pacientes com EM ativa ou em remissão foi comprovada por todos os estudos do Quadro 1. O uso de probióticos, como tratamento auxiliar para diminuir a inflamação sistêmica causada pela EM nos pacientes, obteve resultados positivos nas pesquisas conduzidas por Tankou e cols.<sup>10</sup> e Tamtaji e cols<sup>11</sup>.

Dos estudos analisados, 88,8% (n=8) constataram que a riqueza e a uniformidade das bactérias da microbiota intestinal são semelhantes tanto em indivíduos saudáveis quanto em indivíduos com EM, com ou sem tratamento; porém, o agrupamento das bactérias é diferente em cada grupo. Chen e cols.<sup>12</sup> compararam a riqueza da microbiota intestinal dos grupos de EM em fase de remissão e ativa, foi observado que o grupo com EM ativa apresentou uma riqueza de espécies menor.

No estudo de Oezguen e Cols.<sup>13</sup>, que comparou a microbiota de três grupos, sendo eles: Esclerose Múltipla, Doença de Behçet (DB), e de controles saudáveis (CS). O resultado encontrado foi que a riqueza da microbiota entre os três grupos era semelhante, com maior uniformidade dos grupos de bactérias em pessoas com EM e DB. No entanto, o agrupamento de bactérias era diferente em cada grupo, porém essa diferença no agrupamento é menor quando compara-se o grupo de EM com DB.

A diminuição dos níveis de *Prevotella* no microbioma intestinal de pessoas com EM foi constatada em 85,7% (n=6) dos estudos do Quadro 1. Nas análises feitas por Zeng e Cols.<sup>14</sup>, e Oezguen e Cols.<sup>13</sup>, as baixas nos níveis de *Prevotella* foram encontrados apenas na estratificação da microbiota de pessoas com EM, quando comparada, também, a microbiota intestinal de pessoas com outras Doenças Inflamatórias Imunomediadas (DII).

A pesquisa conduzida por Forbes e Cols.<sup>15</sup>, observou que o aumento significativo dos táxons *Actinomyces*, *Eggerthella*, *Clostridium III*, e *Streptococcus* estava presente em todas as microbiotas de pessoas com DII, assim como a diminuição expressiva dos táxons de *Gemmiger*, *Lachnospira* e *Sporobacter*; um alto nível de *Erysipelotrichaceae*, foi encontrado apenas na microbiota intestinal de EM. Os achados de V quando confrontado com os resultados encontrados por Oezguen e Cols.<sup>13</sup> e Chen e Cols.<sup>12</sup>, pode ser questionado, pois os níveis de *Erysipelotrichaceae* estavam baixos em indivíduos com EM em relação ao grupo controle.

No estudo transversal de Castillo-Álvarez e Cols.<sup>16</sup>, foram analisadas as microbiotas de indivíduos com esclerose múltipla com e sem tratamento de interferon  $\beta$ -1b, e controles saudáveis. A microbiota de pacientes com EM em tratamento com interferon  $\beta$ -1b e os controles saudáveis, era semelhante; o grupo com EM sem tratamento apresentava níveis mais altos dos filos *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Lentisphaeraeem*.

Maiores níveis de *Streptococcus* foram constatados por Zeng e Cols.<sup>14</sup> e Miyake e Cols.<sup>17</sup>. Níveis mais baixos dos gêneros *Lactobacillus* e *Coprabacillus* em pessoas com EM, foram constatados por Chen e Cols.<sup>12</sup>, e Tankou e cols.<sup>10</sup>. A *Akkermansia* e a *Blautia* foram encontradas em altos níveis na microbiota de EM no estudo de Jangi e Cols.<sup>8</sup>, de Chen e Cols.<sup>12</sup>, de Miyake e Cols.<sup>17</sup>, e de Castillo-Álvarez e Cols.<sup>16</sup>. Algumas bactérias foram identificadas com abundância em situações, sendo elas a: *Anaerostipes*, sinalizada por por Castillo-Álvarez e Cols.<sup>16</sup> e Miyake e Cols.<sup>17</sup>; *Dialister*, sinalizada por por Forbes e Cols.<sup>15</sup>, e Castillo-Álvarez e Cols.<sup>16</sup>; a *Gemmiger*, por Forbes e Cols.<sup>15</sup> e Oezguen e Cols.<sup>13</sup>; e as *Pseudomonas*, sinalizadas por por Chen e Cols.<sup>12</sup> e Castillo-Álvarez e Cols.<sup>16</sup>.

Nos estudos trazidos no Quadro 2 é possível comparar os resultados de dois estudos feitos para analisar os efeitos de uma intervenção com probióticos em pacientes com Esclerose Múltipla.

Quadro 2 - Quadro de estudos que realizaram intervenção com probióticos

Autor e Ano	População	Controle	Tipo de suplementação	Dose da suplementação	Resultados
-------------	-----------	----------	-----------------------	-----------------------	------------



TANKOU, et al; 2018.	Indivíduos com esclerose múltipla	Indivíduos saudáveis	LBS: <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> <i>Streptococcus</i>	3.600 bilhões de UFC / dia	Os níveis dos táxons <i>Lactobacillus</i> aumentaram, e os níveis de <i>Blautia</i> e <i>Akkermansia</i> diminuíram.
TAMTAJI, et al; 2017.	Indivíduos com esclerose múltipla	Indivíduos saudáveis	Cápsula probiótica contendo <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> e <i>Lactobacillus fermentum</i>	10 bilhões de UFC/dia	reduziu a expressão gênica do mRNA da interleucina-8 e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) no sangue periférico células mononucleares de pacientes.

Fonte: Elaborado pela autora, 2020.

A intervenção com probióticos orais, feita por de Tankou e cols.<sup>10</sup>, contendo *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus* por dois meses, resultou no aumento dos táxons de *Lactobacillus* no e a diminuição dos táxons de *Akkermansia* e *Blautia*; na microbiota de pessoas com EM. Também foi constatado que o uso dos probióticos induziu a uma resposta imune periférica anti-inflamatória, e diminuiu a expressão dos genes HLA- DQA1 e HLA-DPB1, que são ligados a manifestação da Esclerose Múltipla em indivíduos propensos.

O estudo de Tamtaji e cols.<sup>11</sup>, verificou que o uso de probióticos orais levou a melhora da função epitelial da mucosa intestinal, e a redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$  e IL-8.

Os pacientes com Esclerose Múltipla possuem uma microbiota intestinal em estado de disbiose em comparação a pessoas saudáveis ou com outras neuropatologias. Dado que aponta para a direção de um microbioma distinto em relação a pessoas saudáveis ou com outras patologias. O agrupamento das bactérias no intestino é diretamente afetado pela presença da doença, e a riqueza da microbiota é diretamente afetada pela atividade da EM. O uso de probióticos fez com que a composição do microbioma disbiótico (EM) se modificasse e se aproximasse da composição de um microbioma do indivíduo saudável.

Neste Scoping Review os resultados encontrados foram semelhantes aos achados da revisão sistemática feita por Noto & Miyake<sup>18</sup>. Onde também foi observado que o intestino de pacientes com Esclerose Múltipla, possui um desbalanço de vários gêneros de bactérias, como a diminuição de vários gêneros pertencentes a Firmicutes e Bacteroidetes. A diminuição das taxas de algumas bactérias somente na microbiota de pessoas com Esclerose Múltipla em relação a controles saudáveis, além de indicar um estado de disbiose, pode indicar que essas bactérias pode desempenhar papel anti-inflamatório no organismo<sup>19</sup>.

Em um estado normal, as bactérias intestinais possuem uma relação de simbiose com o hospedeiro, nesse caso, o ser humano. A microbiota intestinal ajuda a manter um estado geral saudável, ao fazer a manutenção e composição da barreira intestinal, metabolizar certos compostos, suprimir a colonização de microrganismos patogênicos no intestino, etc.<sup>20</sup>. Algumas bactérias intestinais têm a capacidade de induzir a produção de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCCs), como o *Clostridium* cluster XIVa/IV, a *Prevotella*, *Parabacteroides* e *Lactobacillus*; e estas mesmas bactérias se encontram em baixos níveis nas pessoas com EM. Os AGCCs; moldam a capacidade de resposta do sistema imunológico intestinal à detecção de bactérias<sup>19</sup>. A presença dessas bactérias em níveis normais no organismo (EM) é positiva, pois controla, parcialmente, a resposta imune. No entanto, são necessários mais estudos para avaliar este quesito.

Os baixos níveis da bactéria *Prevotella*, filo Bacteroidetes, no microbioma intestinal de portadores de EM é apontado por 86% dos estudos analisados nesse Scoping Review, esse fato é considerado por OEZGUEN, et al<sup>13</sup>, e ZENG, et al<sup>14</sup>, uma característica única da microbiota do indivíduo com Esclerose Múltipla, visto que não ocorre em pacientes com outras neuropatias, ou em pessoas saudáveis, se tornando um indicativo da presença de EM no corpo do indivíduo. Em pacientes com terapia modificadora da doença, os níveis da *Prevotella* se aproximaram mais dos níveis encontrados na microbiota intestinal de pessoas saudáveis<sup>8</sup>. Esse aumento dos níveis ao realizar o tratamento da EM, reafirma que os baixos níveis de *Prevotella* podem realmente ser causados pela atividade da doença.

Segundo CHEN, et al<sup>12</sup>, a *Erysipelotrichaceae* (Firmicutes) desempenha um papel de grande importância no metabolismo dos ácidos biliares, que podem induzir

propriedades anti-inflamatórias em todo o corpo; e os menores níveis dessa bactéria em pessoas com EM indicam redução das atividades anti-inflamatórias até mesmo na microbiota intestinal, demonstrando que a doença realmente impacta na composição da mesma. Entretanto apenas CHEN, et al<sup>12</sup> e OEZGUEN et al<sup>13</sup> identificaram a baixa de *Erysipelotrichaceae* nos estudos analisados; FORBES et al<sup>15</sup> encontrou um aumento dos níveis dessa bactéria na presença da EM; enquanto os outros estudos não apontaram para o aumento ou depleção de *Erysipelotrichaceae*. Essas diferenças nos resultados podem ser devido ao uso de diferentes métodos de análise do microbioma entre os estudos, e a limitação de cada método utilizado.

A maior abundância de bactérias das como *Akkermansia*, *Blautia*, *Streptococcus*, *Ruminococcus*, *Dorea*, *Bifidobacterium longum*; assim como a diminuição de *Collinsella*, *Eubacterium*, *Sutterella*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*; são biomarcadores presentes na microbiota intestinal que acompanha EM. Porém, como é apontado por estudos que compararam diferentes micróbios intestinais presentes em indivíduos portadores de diferentes DII, esses biomarcadores não são exclusivos para EM, pois aparecem também em outras doenças<sup>14</sup> <sup>13</sup> <sup>15</sup>. Os resultados discordantes sobre as bactérias *Anaerostipes*, *Dialister sp.*, *Gemmiger*, *Pseudomonas*; pode-se dar ao fato de que a modificação da abundância dessas bactérias não está relacionada diretamente à presença da EM, podendo ser ocasionada por uma combinação de fatores, ou um outro fator que não seja a doença.

Segundo Shahi e Cols.<sup>20</sup> a presença de *Blautia* e *Dorea* em maior abundância se deve ao fato de a *Blautia* utilizar os gases produzidos pela a *Dorea*; sendo assim, o aumento da abundância de *Dorea* promove o crescimento da *Blautia*. A *Dorea* é considerada um microrganismo comensal comum em uma microbiota intestinal saudável, porém níveis elevados na presença de DIIs, apontam ela possa desempenhar um papel pró-inflamatório no organismo, através do metabolismo de ácidos siálicos e degradação da mucina, aumentando a permeabilidade intestinal<sup>21</sup>. A *Akkermansia* é uma bactéria que também favorece a degradação de mucina no intestino<sup>20</sup>. O aumento da permeabilidade intestinal, em pacientes com EM ou predisposição ao desenvolvimento da doença, eleva as chances de que o contato entre um patógeno e o intestino do indivíduo se torne gatilho para a manifestação ou aumento da atividade da EM.

A maior abundância de *Bifidobacterium longum* nessa microbiota (EM) é interessante, pois esta bactéria é relacionada à uma microbiota intestinal saudável; assim como o *Lactobacillus*, porém, este se encontrava em menor abundância no microbioma intestinal do paciente com EM. Até o momento a literatura não conseguiu explicar as causas do aumento das taxas de *Bifidobacterium longum* na microbiota de EM, visto que essa bactéria é usada na composição de probióticos<sup>22</sup>, e foi uma das bactérias utilizadas para compor o probiótico utilizado no estudo de Tankou e cols.<sup>10</sup>.

Nos estudos de Tankou e cols.<sup>10</sup> e Tamtaji e cols.<sup>11</sup>, foram ministrados probióticos (Quadro 2) com composições diferentes em pessoas com EM; ambos os estudos obtiveram resultados positivos com relação a melhora da constituição da microbiota intestinal. A diminuição da *Akkermansia*, *Dorea* e da *Blautia*, observadas por Tankou e cols.<sup>10</sup>, após ministrar os probióticos, é uma mudança positiva devido o aumento da permeabilidade intestinal causados pela presença em maior abundância dessas bactérias, como o observado por Crost, et al.<sup>21</sup> e por Shahi, et al.<sup>20</sup>. Como consequência da diminuição dessa bactéria, a mucina intestinal se manterá mais intacta, fortalecendo a barreira intestinal.

Tankou e cols.<sup>10</sup> detectou a indução de uma resposta imune periférica anti-inflamatória, e a diminuição da expressão dos genes e HLA-DPB1; após ministrar os probióticos. Enquanto Tamtaji e cols.<sup>11</sup> identificou que seus probióticos orais levaram a melhora da função epitelial da mucosa intestinal, e a redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$  e IL-8. Esses dois resultados quando confrontados apontam para a direção de que ministrar probióticos, em pessoas com predisposição a desenvolver EM ou com a doença já instalada, é um cuidado que tem uma resposta positiva, devido a redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias que podem ser gatilhos para o agravamento da resposta imune ou a manifestação da doença em indivíduos predispostos.

Durante a confecção deste Scoping Review houveram algumas limitações a respeito do número de estudos disponíveis sobre o assunto. Este fato evidencia a necessidade da produção de mais estudos abordando a temática. Entre os estudos selecionados, a limitação se encontrou na variedade dos métodos escolhidos pelos autores para analisar as microbiotas, que eram diferentes, e apesar de terem

encontrado resultados semelhantes, a falta de padronização nos métodos podem subestimar os resultados encontrados.

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Realizar a identificação da disbiose em um indivíduo com EM mostra-se uma estratégia inteligente, principalmente se for aliada ao uso de probióticos, em virtude dos resultados que foram apresentados neste Scoping Review. O estado de disbiose encontrado na microbiota de portadores de Esclerose Múltipla nos estudos revisados, demonstrou que há uma interação significativa entre a doença e a microbiota intestinal. O uso da suplementação de probióticos nesses pacientes obteve efeitos positivos, pois devolveu as características de uma microbiota saudável para os portadores de EM, o que deve melhorar significativamente a qualidade de vida, devido a melhora intestinal e a redução da inflamação. Como a presença da EM na vida do indivíduo afeta diretamente a execução de atividades cotidianas, o uso de probióticos e a identificação da disbiose, podem auxiliar os tratamentos principais, pois pode-se tomar atitudes preventivas, ou fazer a suplementação com probióticos que irão ajudar a diminuir ou retardar os desdobramentos da doença. Sendo assim, este Scoping Review reforça a importância de dar atenção para a microbiota de portadores de EM, e evidencia a necessidade da produção de mais estudos dentro desse campo, que carrega a possibilidade de dar mais qualidade de vida a muitas pessoas.

### REFERÊNCIAS

- [1] ANDRADE, A. **Microflora intestinal: uma barreira imunológica desconhecida.** Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar na Universidade do Porto, Porto, 2010.
- [2] CLARK, A.; MACH, N.. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. **Journal International Society Sports Nutrition.** 2016.
- [3] MARRIE, R.A.; et al. The incidence and prevalence of comorbid gastrointestinal, musculoskeletal, ocular, pulmonary, and renal disorders in multiple sclerosis: a systematic review. **Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).** Vol. 21. 2015.
- [4] PASSOS, M. C. F.; MORAES-FILHO, J. P. Intestinal microbiota in digestive diseases. **Gastroenterology Archives.** Vol.54, n.3, Pg.255-262. 2017.
- [5] GROCHOWSKA, M.; et al. Gut Microbiota in Neurological Disorders. **Archivum immunologiae et therapiae experimentalis.** vol. 67, p. 375-383, 2019.

- [6] CALLAGHAN, B. P.; et al. The Enteric Nervous System and Gastrointestinal Innervation: Integrated Local and Central Control. **Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease**, p. 39–71. 2014.
- [7] TREMLETT, H.; WAUBANT, E. The multiple sclerosis microbiome?. **Annals of translational medicine**, Vol. 5, 2017.
- [8] JANGI, S.; et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. **Nature communications**, vol. 7. 2016.
- [9] PRINCIPI, N.; ESPOSITO, S. Gut microbiota and central nervous system development. **Journal of Infection**, Ed. 73, p. 536–546, 2016.
- [10] TANKOU, S. K.; et al. A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple sclerosis. **Annals of Neurology**, v. 83, p. 1147-1161, 2018.
- [11] TAMTAJI, O. R.; et al. The Effects of Probiotic Supplementation on Gene Expression Related to Inflammation, Insulin, and Lipids in Patients With Multiple Sclerosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Journal of the American College of Nutrition**. 2017.
- [12] CHEN, J.; et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. **Scientific Reports**, Vol. 6. 2016.
- [13] OEZGUEN, N.; et al. Microbiota stratification identifies disease-specific alterations in neuro-Behçet's disease and multiple sclerosis. **Clinical and Experimental Rheumatology On Line**. Vol. 37, p. 58-66, 2019.
- [14] ZENG, Q.; et al. Gut dysbiosis and lack of short chain fatty acids in a Chinese cohort of patients with multiple sclerosis. **Neurochemistry International**, Vol. 129, 2019.
- [15] FORBES, J.D.; et al. A comparative study of the gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases-does a common dysbiosis exist? **Microbiome**. 2018
- [16] CASTILLO-ÁLVAREZ, F.; et al. Composición de la microbiota intestinal en pacientes con esclerosis múltiple. Influencia del tratamiento con interferón  $\beta$ -1b. **Elsevier España**, 2018.
- [17] MIYAKE, S.; et al. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. **Plos One**, 2015.
- [18] NOTO, D.; MIYAKE, S. . Gut dysbiosis and multiple sclerosis. **Elsevier Clinical Immunology**. 2020.
- [19] SHAPIRO, H.; et al. The cross talk between microbiota and the immune system: metabolites take center stage. **Current Opinion in Immunology**, v. 30, p. 54-62, 2014.
- [20] SHAHI, S. K.; FREEDMAN, S. N.; MANGALAM, A. K. . Gut microbiome in multiple sclerosis: The players involved and the roles they play. **Journal Gut Microbes**. 2017.
- [21] CROST, E.H.; et al. Utilization of mucin glycans by the human gut symbiont *Ruminococcus gnavus* is strain-dependent. **PLoS One**, 2013.

[22] VITELLIO, P.; et al. Effects of *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus rhamnosus* on Gut Microbiota in Patients with Lactose Intolerance and Persisting Functional Gastrointestinal Symptoms: A Randomised, Double-Blind, Cross-Over Study. **Nutrients**, vol. 11, 2019.