



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CAMPUS ARARANGUÁ

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

Juliana Cintra

**Correlação entre alterações na microbiota intestinal e os sintomas da Esclerose Múltipla**

Araranguá

2024

Juliana Cintra

## **Correlação entre alterações na microbiota intestinal e os sintomas da Esclerose Múltipla**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Medicina do Campus Araranguá da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Esp. Tamiris Dal-Bó Martinello  
Coorientador: Prof. Msc. João Gabriel Pacetti  
Capobianco

Araranguá

2024

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC.

Dados inseridos pelo próprio autor.

Cintra, Juliana

Correlação entre alterações na microbiota intestinal e os sintomas da Esclerose Múltipla / Juliana Cintra ; orientadora, Tamiris Dal-Bó Martinello, coorientador, João Gabriel Pacetti Capobianco, 2024.

50 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá, Graduação em Medicina, Araranguá, 2024.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Esclerose Múltipla. 3. Microbiota Intestinal . 4. Correlação . 5. Alterações . I. Dal-Bó Martinello, Tamiris . II. Pacetti Capobianco, João Gabriel . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina. IV. Título.

Juliana Cintra

**Correlação entre alterações na microbiota intestinal e os sintomas da Esclerose Múltipla**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Médico e aprovado em sua forma final pelo curso de Medicina.

Local: Campus Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC - Araranguá,  
15 de novembro de 2024.

[Empty box for signature]

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Ritele Hernandez da Silva  
Coordenação do Curso

**Banca Examinadora**

[Empty box for signature]

Prof<sup>ª</sup> Tamiris Dal-Bó Martinello  
Orientadora

[Empty box for signature]

Gabriela Serafim Keller  
Avaliadora

[Empty box for signature]

Gustavo Cardoso da Silva  
Avaliador

Araranguá, 2024.

*À minha família e amigos que sempre estão ao meu lado nessa jornada tão árdua e cheia de obstáculos, obrigada!*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos que puderam contribuir, direta ou indiretamente, na elaboração deste trabalho. Diretamente, tendo início com a professora Simone Faríaz Antunes, que acreditou em mim e me auxiliou em um momento tão difícil nesta disciplina. À professora Tamiris Dal-Bó Martinello, minha orientadora que, apesar de não me conhecer, por toda a minha recente trajetória na Universidade, confiou em mim e esteve sempre disponível para me auxiliar, desde a escolha do tema, até as fases finais do trabalho. Ao meu coorientador João Gabriel Pacetti Capobianco, que além de ser um ótimo pesquisador é também um professor e médico incrível e que, apesar de todos os seus compromissos e da distância, esteve sempre disponível para me auxiliar na confecção deste trabalho, mesmo com o escasso tempo que tínhamos disponível. Agradeço também aos membros da banca, que sempre foram muito compreensivos durante o semestre e que disponibilizaram um tempo para estarem presente na avaliação deste trabalho.

Indiretamente, porém não de maneira menos importante e, de forma alguma, menos presentes, agradeço à minha família, que tanto me ouviu, acolheu e esteve do meu lado desde o início da graduação e, principalmente, estiveram do meu lado nos momentos de ausência, estresse diante de tamanha responsabilidade para realizar este trabalho. Obrigada por, mesmo distantes, estarem sempre ao meu lado e por não me deixarem desistir nos momentos mais conturbados e difíceis que ocorrem durante a longa trajetória da graduação. Agradeço também aos meus amigos, tanto os que estiveram presencialmente, quanto remotamente na elaboração deste trabalho.

Sem vocês nada disso teria sido possível. As batalhas e as dificuldades são diárias, porém, são possíveis de serem enfrentadas graças a todo apoio emocional de vocês.

Só tenho a agradecer por tudo!

*“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”*

*(Carl Jung)*

## RESUMO

**Introdução:** a Esclerose Múltipla é uma doença neurodegenerativa, desmielinizante, autoimune e de comportamento específico de acordo com a forma na qual se expressa, podendo ser: Síndrome Clinicamente Isolada, Remitente-Recorrente, Secundária Progressiva ou Primária Progressiva. Estudos recentes têm correlacionado a Esclerose Múltipla com a microbiota intestinal, a qual consiste em um conjunto de microrganismos que habitam o intestino e que devem viver em equilíbrio, sendo que, uma disbiose, ou seja, um desequilíbrio da flora intestinal, pode acarretar disfunções sistêmicas. **Justificativa:** considerando tais definições, o presente estudo consiste em uma Revisão Integrativa acerca das possíveis correlações entre alterações na microbiota intestinal e a influência no curso da Esclerose Múltipla. **Objetivos:** objetiva-se, nesta revisão, verificar se há a ligação entre modificações no microbioma intestinal e os sintomas da Esclerose Múltipla e, caso haja, quais as possíveis consequências encontradas. **Metodologia:** foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed e Scielo, entre outubro e novembro de 2024. Critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, em inglês, português e espanhol; pacientes portadores de Esclerose Múltipla; maiores de 18 anos; estudos em seres humanos. Critérios de exclusão: pacientes que possuem outras doenças autoimunes; estudos secundários; impossibilidade de leitura do artigo na íntegra. **Resultados:** dos 326 artigos encontrados, 18 foram incluídos nesta revisão e compuseram a amostra final. **Conclusão:** concluiu-se, com este estudo, que a disbiose intestinal parece ter potencial de piora no curso da EM, além de contribuir com a condição inflamatória em que se encontra o eixo intestino-cérebro e do SNC. **Palavras-chave:** Esclerose Múltipla; microbiota intestinal; eixo intestino-cérebro; disbiose.



## ABSTRACT

**Introduction:** Multiple Sclerosis is a neurodegenerative, demyelinating, autoimmune disease and compose a specific behavior according to the way of its expression, being able to: Clinically Isolated Syndrome, Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS), Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS) or Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS). Recently studying have correlating Multiple Sclerosis with gut microbiota, which consists in a set of microorganisms inhabiting the intestine and should maintain a state of balance, being that, a dysbiosis or imbalance on intestinal flora, can lead to systemic dysfunctions. **Justification:** considering these definitions, the present study consists of a Integrative Review regarding the possible correlations between gastrointestinal microbiome changes and its influence on Multiple Sclerosis progress. **Objectives:** the objetctive of this review is to verify whether there is a link between modifications on intestinal flora and Multiple Sclerosis symptoms and, if there so, to identify the possible consequences. **Methodology:** a search was performed on databases PubMed and Scielo, between October and November 2024. Inclusion criteria: last five years published articles, in English, Portuguese and Spanish; patients diagnosed with Multiple Sclerosis; people with 18 years old or eldest; human being studies. Exclusion criteria: patients with another autoimmune diseases; secondary studies; impossibility of full article reading. **Results:** of the 326 articles found, 18 were included in this review and composed the final sample. **Conclusion:** is was concluded in that gut dysbiosis seems to have the potential to worsen the course of MS, in addition to contributing to the inflammatory condition that gut brain-axis and CNS are.

**Keywords:** Multiple Sclerosis; gut microbiota; gut-brain axis; dysbiosis.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – Fluxograma adaptado da recomendação PRISMA.....	27
--	----

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 – Critérios de McDonald revisados em 2017.....	20
Quadro 2 – Escala Expandida do Estado de Incapacidade.....	21
Quadro 3 – Esquemas de tratamento da Esclerose Múltipla de acordo com o curso da EM.....	22
Quadro 4 – Síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa.....	28

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGCC	Ácidos Graxos de Cadeira Curta
AGCM	Ácidos Graxos de Cadeira Média
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
BHE	Barreira Hematoencefálica
CIS	<i>Clinically Isolated Syndrome</i>
DMT	<i>Disease-Modifying Treatment</i>
ECTRIMS	<i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EM	Esclerose Múltipla
EMRR	Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente
EMPP	Esclerose Múltipla Primária Progressiva
EMSP	Esclerose Múltipla Secundária Progressiva
HHTLV-1	<i>Human T-cell lymphotropic virus</i>
HHV6	<i>Human Herpes Virus 6</i>
IGA	Imunoglobulina A
IG	Imunoglobulina
IFN	Interferon
IL	Interleucina
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
mRNA	Micro Ácido Ribonucleico
NMO	Neuromielite Óptica
NO	Neurite Óptica
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C Reativa
RM	Ressonância Magnética
RNA	Ácido Ribonucleico
RNA <sub>m</sub>	Ácido Ribonucleico Mensageiro
SNC	Sistema Nervoso Central
TGI	Trato Gastrointestinal
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>18</b>
<b>2 METODOLOGIA</b> .....	<b>24</b>
2.1 PERGUNTAS DE PESQUISA .....	24
2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	25
2.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	25
2.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	25
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	<b>39</b>
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	<b>42</b>
<b>ANEXO A - NORMAS DA REVISTA “BRAZILIAN JOURNAL OF HEALTH REVIEW”</b> .....	<b>48</b>
<b>ANEXO B - NÍVEL DE EVIDÊNCIA POR TIPO DE ESTUDO E GRAUS DE RECOMENDAÇÃO DOS ESTUDOS – OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</b> .....	<b>50</b>

**ARTIGO**

**CORRELAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES NA MICROBIOTA  
INTESTINAL E OS SINTOMAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA**

**CORRELATION BETWEEN GUT MICROBIOTA CHANGES AND  
MULTIPLE SCLEROSIS SYMPTONS**

**CORRELACIÓN ENTRE ALTERACIONES EN LA MICROBIOTA  
INTESTINAL Y LOS SÍNTOMAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

**João Gabriel Pacetti Capobianco**

Mestre em Ensino em Saúde

Instituição de Formação: Faculdade de Medicina de Marília - FAMEMA

Endereço: Rua Monte Carmelo, 800, Fragata, Marília, São Paulo

CEP: 17519-030

E-mail: joao20\_03@hotmail.com

**Juliana Cintra**

Graduanda em Medicina

Instituição de Formação: Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Endereço: Rua Governador Jorge Lacerda, 3201, Urussanguinha, Araranguá, Santa Catarina

CEP: 88906-072

E-mail: julianacin097@gmail.com

**Tamiris Dal-Bó Martinello**

Especialista em Neurologia

Instituição de Formação: Universidade do Oeste de Santa Catarina - UNOESC

Endereço: Rua Getúlio Vargas, 2125, Joaçaba, Santa Catarina

CEP: 89600-000

E-mail: tamirisdbm@gmail.com

## RESUMO

**Introdução:** a Esclerose Múltipla é uma doença neurodegenerativa, desmielinizante, autoimune e de comportamento específico de acordo com a forma na qual se expressa, podendo ser: Síndrome Clinicamente Isolada, Remitente-Recorrente, Secundária Progressiva ou Primária Progressiva. Estudos recentes têm correlacionado a Esclerose Múltipla com a microbiota intestinal, a qual consiste em um conjunto de microrganismos que habitam o intestino e que devem viver em equilíbrio, sendo que, uma disbiose, ou seja, um desequilíbrio da flora intestinal, pode acarretar disfunções sistêmicas. **Justificativa:** considerando tais definições, o presente estudo consiste em uma Revisão Integrativa acerca das possíveis correlações entre alterações na microbiota intestinal e a influência no curso da Esclerose Múltipla. **Objetivos:** objetiva-se, nesta revisão, verificar se há a ligação entre modificações no microbioma intestinal e os sintomas da Esclerose Múltipla e, caso haja, quais as possíveis consequências encontradas. **Metodologia:** foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed e Scielo, entre outubro e novembro de 2024. Critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, em inglês, português e espanhol; pacientes portadores de Esclerose Múltipla; maiores de 18 anos; estudos em seres humanos. Critérios de exclusão: pacientes que possuem outras doenças autoimunes; estudos secundários; impossibilidade de leitura do artigo na íntegra. **Resultados:** dos 326 artigos encontrados, 18 foram incluídos nesta revisão e compuseram a amostra final. **Conclusão:** concluiu-se, com este estudo, que a disbiose intestinal parece ter potencial de piora no curso da EM, além de contribuir com a condição inflamatória em que se encontra o eixo intestino-cérebro e do SNC.

**Palavras-chave:** Esclerose Múltipla, microbiota intestinal, eixo intestino-cérebro, disbiose.

## ABSTRACT

**Introduction:** Multiple Sclerosis is a neurodegenerative, demyelinating, autoimmune disease and compose a specific behavior according to the way of its expression, being able to: Clinically Isolated Syndrome (CIS), Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS), Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS) or Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS). Recently studying have correlating Multiple Sclerosis with gut microbiota, which consists in a set of microorganisms inhabiting the intestine and should maintain a state of balance, being that, a dysbiosis or imbalance on intestinal flora, can lead to systemic dysfunctions.

**Justification:** considering these definitions, the present study consists of a Integrative Review regarding the possible correlations between gastrointestinal microbiome changes and its influence on Multiple Sclerosis progress. **Objectives:** the objetctive of this review is to verify whether there is a link between modifications on intestinal flora and Multiple Sclerosis symptoms and, if there so, to identify the possible consequences. **Methodology:** a search was performed on databases PubMed and Scielo, between October and November 2024. Inclusion criteria: last five years published articles, in English, Portuguese and Spanish; patients diagnosed with Multiple Sclerosis; people with 18 years old or eldest; human being studies. Exclusion criteria: patients with another autoimmune diseases; secondary studies; impossibility of full article reading. **Results:** of the 326 articles found, 18 were included in this review and composed the final sample. **Conclusion:** is was concluded in that gut dysbiosis seems to have the potential to worsen the course of MS, in addition to contributing to the inflammatory condition that gut brain-axis and CNS are.

**Keywords:** Multiple Sclerosis, gut microbiota, gut-brain axis, dysbiosis.



## RESUMEN

**Introduction:** la Esclerosis Múltiple es una enfermedad neurodegenerativa, desmielinizante, autoinmune y de comportamiento específico según la forma en que se expresa, pudiendo ser: Síndrome Clínicamente Aislado, Remitente-Recurrente, Secundaria Progresiva o Primaria Progresiva. Estudios recientes han correlacionado la Esclerosis Múltiple con la microbiota intestinal, que constite en un conjunto de microorganismos que habitan en el intestino y que deben vivir en equilibrio. Una disbiosis, es decir, un desequilibrio de la flora intestinal puede causar disfunciones sistémicas. **Justificación:** teniendo en cuenta estas definiciones, el presente estudio consiste en una Revisión Integrativa sobre las posibles correlaciones entre las alteraciones en la microbiota intestinal y la influencia en el curso de la Esclerosis Múltiple. **Objetivos:** el objetivo de esta revisión es verificar si existe una relación entre las modificaciones en el microbiome intestinal y los síntomas de la Esclerosis Múltiple y, en caso afirmativo, cuáles son las posibles consecuencias encontradas. **Metodología:** se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y Scielo entre octubre y noviembre 2024. Criterios de inclusión: artículos publicados en los últimos 5 años, en inglés, portugués y español; pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple; mayores de 18 años; estudios realizados en seres humanos. Criterios de exclusión: pacientes con otras enfermedades autoinmunes; estudios secundarios; imposibilidad de lectura del artículo completo. **Resultados:** de los 326 artículos encontrados, 18 fueron incluidos en esta revisión y conformaron la muestra final. **Conclusión:** se concluyó, con este estudio. Que la disbiosis intestinal aparenta tener el potencial de empeorar el curso de la EM además de contribuir a la condición inflamatoria en la que se encuentra el eje intestino-cerebro y el SNC.

**Palabras clave:** Esclerosis Múltiple, microbiota intestinal, eje intestino-cerebro, disbiosis.

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças desmielinizantes são disfunções imunomediadas que destroem, sobretudo, a bainha de mielina presente nos neurônios. Nesse contexto, a Esclerose Múltipla (EM) é uma enfermidade que acomete o SNC, de caráter crônico, inflamatório, desmielinizante, além de ser caracterizada pela formação de cicatrizes (gliose), bem como pela perda neuronal. A EM é uma das causas mais comuns de incapacidade neurológica (Hauser; Goodin, 2015).

A Esclerose Múltipla é uma enfermidade crônica, desmielinizante, autoimune e que acomete majoritariamente a substância branca. No quesito imunológico, a EM engloba comunicações modificadas entre células T, células B, células mieloides e conglomerados adicionais de células imunes (Apóstolos-Pereira; Nunes, 2023).

A etiologia da EM ainda é incompreendida. Entretanto, diversos fatores genéticos, epigenéticos, ambientais e infecciosos são sugeridos, sendo, portanto, uma enfermidade de caráter multifatorial. Dentre os fatores genéticos, supõem-se: alguns polimorfismos, inserção, deleção, alterações na replicação do gene, doenças modificadoras dos genes, susceptibilidade genética; epigenéticos: rearranjo genético, emenda de RNAm, alteração de sequências retrovirais, metilação e mRNAs; ambientais: uso de tabaco, fatores climáticos, deficiência de vitamina D, alto consumo de sódio e infecciosos: vírus Epstein-Barr e HHV6 (Diniz; Melo-Souza; Júnior, 2022).

No que diz respeito à epidemiologia, estima-se que 2,8 milhões de pessoa sejam portadoras da EM, a qual costuma ocorrer entre os 20 a 40 anos, com pico de início aos 30, quando é realizado o diagnóstico. É mais frequente em mulheres do que homens, em uma escala de 2:1, além de ser mais observada em caucasianos. A doença tem uma maior prevalência em países europeus e da América do Norte. No Brasil, a maior prevalência da enfermidade encontra-se nas regiões Sudeste e Sul e a menor, nas regiões Norte e Nordeste (Costa; Sato, 2019).

Em relação aos sintomas da EM, estes podem ter início agudo ou insidioso. Ademais, podem ser extremos ou quase imperceptíveis pelo paciente a ponto de não buscar ajuda médica durante meses ou até anos. Dentre os principais sintomas relacionados à enfermidade estão: fraqueza muscular, espasticidade, neurite óptica (NO), alterações visuais, a exemplo do borramento visual; diplopia, sintomas sensoriais diversos, tais como parestesias, hipoestésias, dentre outros; ataxia, fadiga, vertigem, disfunções vesicais e intestinais, sendo a principal a constipação; disfunções cognitivas e depressão (Hauser; Goodin, 2015).

Conceitos presentes na caracterização de cada subtipo de apresentação clínica da EM são de extrema importância, a saber: surto, ataque ou exacerbações são sintomas relatados pelo

paciente e sinais neurológicos característicos de EM com duração mínima de 24 horas na ausência de febre, infecções ou alterações metabólicas. A disseminação no espaço é definida como o aparecimento de lesões em locais anatomicamente distintos no SNC (processo multifocal), já no espaço, é determinado com o aparecimento de novas lesões no SNC no decorrer dos anos (Mendes; Callegaro, 2021).

Nesse sentido, quanto aos fenótipos da EM, tem-se: a Síndrome Clinicamente Isolada, conceituada como o primeiro surto sugestivo de sintoma desmielinizante podendo ser a primeira expressão clínica da EM, porém sem preencher os critérios de disseminação no tempo. Os sintomas iniciais podem ser quaisquer um dos supracitados, todavia os principais são: neurite óptica e lesões no tronco cerebral ou medula espinhal. 85% desses pacientes evoluem para EMRR; A EMRR ocorre na maioria dos pacientes com EM e é caracterizada por períodos de exacerbação e de possível estabilidade clínica (Sato; Gonçalves; Sato, 2019).

Quanto aos subtipos progressivos da EM, a EMSP ocorre após cerca de 10 a 15 anos da enfermidade e tem como característica uma piora vagarosa e gradual de incapacidade neurológica, concomitante a uma atrofia cerebral observada na RM, porém o número de surtos é diminuído. Já a EMPP ocorre em um menor grupo populacional dos portadores da EM (menos de 10%) e tem como aspecto a evolução da doença, sem a presença de exacerbações (Sato; Gonçalves; Sato, 2019).

Tendo em vista a complexidade fenotípica e diagnóstica da EM, por exemplo, com a ausência de marcadores específicos, os critérios diagnósticos têm a função de sistematizar e facilitar o diagnóstico de doenças complexas e multifatoriais. Os critérios de McDonald são continuamente revisados, sendo que a última revisão utilizada é a de 2017 e está disposta no Quadro 1 (Thompson, *et al*, 2018).

Todavia, apesar de a revisão utilizada atualmente utilizada dos critérios de McDonald ser a de 2017, no ano de 2024, no ECTRIMS, uma nova revisão foi discutida e será revisada e disponibilizada em breve para a utilização (NeuroSens, 2024).

Exames complementares auxiliam no tanto diagnóstico da EM quanto a diferenciar de outras patologias semelhantes. Dentre eles, o líquido cefalorraquidiano (LCR) consiste na dosagem de imunoglobulinas e busca por bandas oligoclonais para posterior equiparação com os valores sanguíneos (índice de produção de Ig no LCR); a RM do encéfalo e medula também é de extrema importância (Diniz; Melo-Souza; Júnior, 2022).

Ademais, após o estabelecimento do diagnóstico de EM, a EDSS deve ser utilizada para dimensionar as incapacidades adquiridas durante a progressão da doença. A escala utiliza oito sistemas funcionais, sendo estes: funções piramidais, cerebelares, de tronco cerebral, sensitivas,

vesicais, intestinais, visuais, mentais, bem como outras funções. O modelo da escala está representado no Quadro 2 (Thomaz, 2019).

Dentre os principais diagnósticos diferenciais da EM, tem-se: enfermidades de caráter vascular, a exemplo das vasculites e doenças do colágeno; tais como LES, Síndrome de Sjögren; enfermidades infecciosas, como a paraparesia espástica tropical (mielopatia pelo HTLV-1), a mielite por esquistossomose, a neurosífilis e a AIDS; deficiência de cobalamina (vitamina B12) e outras doenças desmielinizantes, como a NMO (Oliveira, 2019).

Quadro 1. Critérios de McDonald revisados em 2017

História clínica	Exame clínico	Exames complementares necessários
> 2 surtos definidos	Evidência pela história clínica e/ou pelo exame de $\geq 2$ lesões em locais diferentes	Nenhum
> 1 história clara de 1 surto prévio	> 1 lesão objetiva + 1 história clara de 1 surto prévio	Nenhum
$\geq 2$ surtos	Evidência clínica de 1 lesão	RNM com disseminação no espaço, ou aguardar 2º surto que implique outra região do SNC
1 surto	Evidência clínica de $\geq 2$ lesões	RNM com disseminação no tempo, ou aguardar 2º surto clínico
1 surto	Evidência clínica objetiva de 1 lesão (CIS)	RNM com disseminação no tempo e no espaço ou aguardar 2º surto que implique outra região do SNC

Surto (novo ou exacerbação): déficit neurológico típico de doença desmielinizante em SNC atual ou prévio, com duração mínima de 24 horas na ausência de febre ou infecção, relatado pelo paciente ou observado objetivamente pelo examinador.

Fonte: Traduzido de Thompson *et al*, 2017. Apóstolos-Pereira; Nunes, 2023.

Quadro 2. Escala Expandida do Estado de Incapacidade

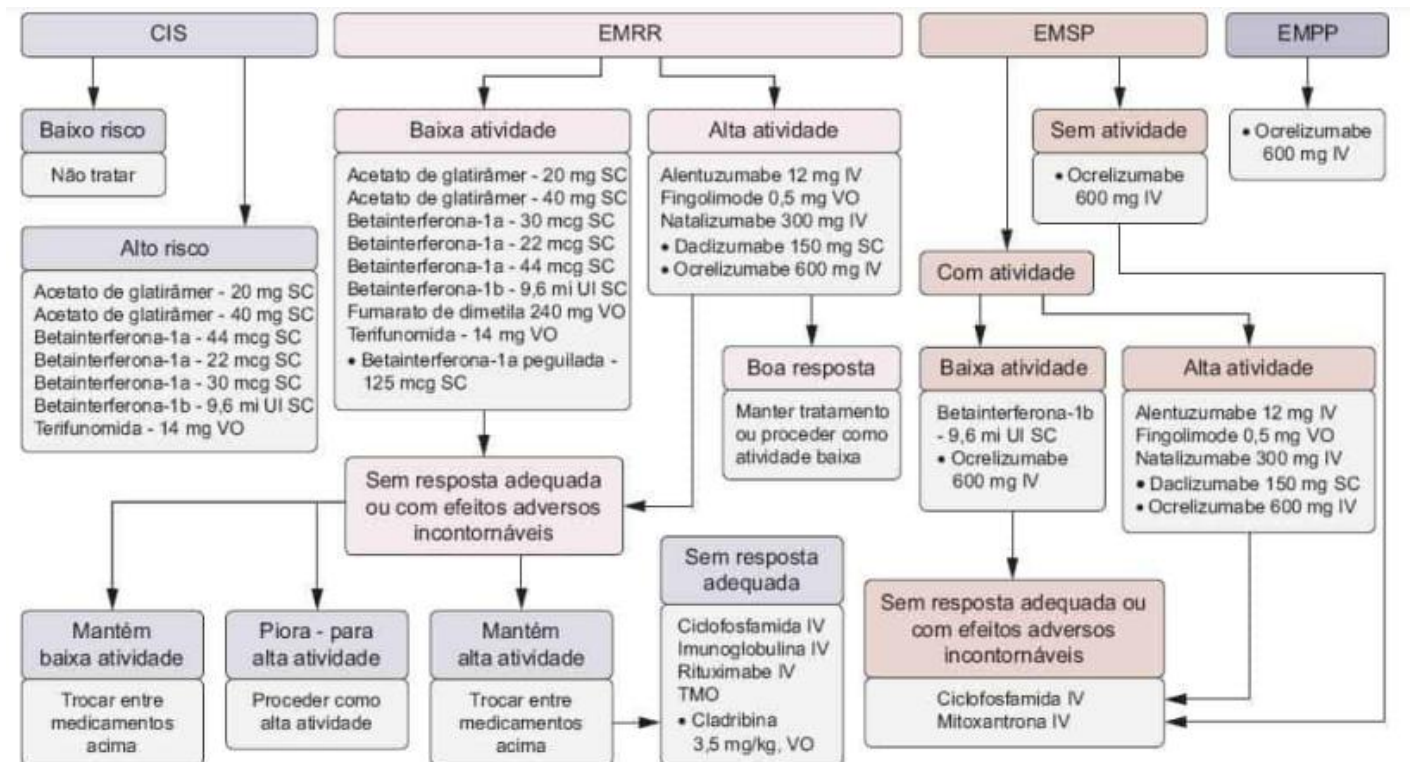
<b>Kurtzke Expanded Disability Status Score (EDSS)</b>	
0,0 = Exame neurológico normal [grau 0 em todos os quesitos do estado funcional (EF)]	6,0 = Necessidade de assistência unilateral para deambular cerca de 100 m com ou sem repouso
1,0 = Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em um EF (isto é, grau 1)	6,5 = Necessidade de assistência bilateral constante para andar cerca de 20 m sem repouso
1,5 = Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de um EF (mais de um grau 1)	7,0 = Incapaz de deambular além de cerca de 5 m mesmo com apoio; essencialmente restrito à cadeira-de-rodas; capaz de andar de cadeira-de-rodas e transferir-se sozinho
2,0 = Incapacidade mínima em um EF (um EF grau 2, outros 0 ou 1)	7,5 = Incapaz de deambular mais que alguns passos; restrito à cadeira-de-rodas; pode necessitar de ajuda para transferir-se
2,5 = Incapacidade mínima em dois EF (dois EF grau 2, outros 0 ou 1)	8,0 = Essencialmente restrito ao leito ou cadeira, ou transportado em cadeira-de-rodas, porém fora do leito na maior parte do dia; mantém muitas funções de autocuidados; uso geralmente eficaz dos braços
3,0 = Incapacidade moderada em um EF (um EF grau 3, outros 0 ou 1) ou incapacidade leve em três ou quatro EF (três/quatro EF grau 2, outros 0 ou 1) embora com deambulação plena	8,5 = Essencialmente restrito ao leito durante a maior parte do dia; algum uso eficaz dos braços; mantém algumas funções de autocuidados
3,5 = Deambulação plena com incapacidade moderada em um EF (um grau 3) e um ou dois EF grau 2; ou dois EF grau 3; ou cinco EF grau 2 (outros 0 ou 1)	9,0 = Paciente acamado e incapaz; pode comunicar-se e alimentar-se
4,0 = Deambulação sem ajuda ou descanso por $\geq$ 500 m	9,5 = Paciente acamado e totalmente incapaz; incapaz de se comunicar ou se alimentar
4,5 = Deambulação sem ajuda ou descanso por $\geq$ 300 m	10,0 = Morte por EM
5,0 = Deambulação sem ajuda ou descanso por $\geq$ 200 m	
5,5 = Deambulação sem ajuda ou descanso por $\geq$ 100 m	
<b>Escore do estado funcional (EF)</b>	
<b>A. Funções piramidais</b>	
0 = Normais	4 = Acentuada redução do tato ou da sensação de dor ou perda de propriocepção, isoladamente ou em combinação, em 1 ou 2 membros, ou redução moderada do tato ou sensação de dor e/ou redução proprioceptiva acentuada em mais de 2 membros
1 = Sinais anormais sem incapacidade	5 = Perda (essencialmente) da sensibilidade em 1 ou 2 membros ou diminuição moderada do tato ou da sensação de dor e/ou perda de propriocepção na maior parte do corpo distal à cabeça
2 = Incapacidade mínima	6 = Sensibilidade essencialmente perdida distal à cabeça
3 = Paraparesia ou hemiparesia leve ou moderada ou monoparesia intensa	<b>E. Funções intestinal e vesical</b>
4 = Paraparesia ou hemiparesia acentuada, tetraparesia moderada ou monoplegia	0 = Normais
5 = Paraplegia, hemiplegia ou tetraparesia acentuada	1 = Hesitação, urgência ou retenção urinária leves
6 = Tetraplegia	2 = Hesitação, urgência, retenção intestinal ou vesical moderadas ou incontinência urinária rara
<b>B. Funções cerebelares</b>	3 = Incontinência urinária frequente
0 = Normais	4 = Necessidade de cateterismo quase constante
1 = Sinais anormais sem incapacidade	5 = Perda da função vesical
2 = Ataxia leve	6 = Perda das funções intestinal e vesical
3 = Ataxia moderada do tronco ou membros	<b>F. Funções visuais (ou ópticas)</b>
4 = Ataxia intensa de todos os membros	0 = Normais
5 = Incapacidade de efetuar movimentos coordenados devido à ataxia	1 = Escotoma com acuidade visual (corrigida) melhor do que 20/30
<b>C. Funções do tronco encefálico</b>	2 = Pior olho com escotoma, acuidade visual máxima (corrigida) de 20/30 a 20/59
0 = Normais	3 = Pior olho com escotoma grande ou diminuição moderada dos campos, porém acuidade visual máxima (corrigida) de 20/60 a 20/99
1 = Apenas sinais	4 = Pior olho com acentuada redução dos campos e acuidade máxima (corrigida) de 20/100 a 20/200; grau 3 mais acuidade máxima do melhor olho de 20/60 ou menos
2 = Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve	5 = Pior olho com acuidade visual máxima (corrigida) abaixo de 20/200; grau 4 mais acuidade máxima do melhor olho de 20/60 ou menos
3 = Nistagmo intenso, fraqueza acentuada dos músculos extraoculares ou incapacidade moderada de outros nervos cranianos	6 = Grau 5 mais acuidade visual máxima do melhor olho de 20/60 ou menos
4 = Acentuada disartria ou outra incapacidade proeminente	<b>G. Funções cerebrais (ou mentais)</b>
5 = Incapacidade de deglutir ou falar	0 = Normais
<b>D. Funções sensoriais</b>	1 = Apenas alteração do humor (não afeta o escore EDSS)
0 = Normais	2 = Redução leve do raciocínio
1 = Diminuição apenas da sensação vibratória ou da escrita de números, em 1 ou 2 membros	3 = Redução moderada do raciocínio
2 = Leve redução na sensação tátil ou sensação de dor ou propriocepção e/ou diminuição moderada da vibração em 1 ou 2 membros, ou diminuição apenas da vibração em 3 ou 4 membros	4 = Redução acentuada do raciocínio
3 = Diminuição moderada no tato ou da sensação para dor ou propriocepção e/ou perda praticamente total de vibração em 1 ou 2 membros, ou ligeira redução do tato ou da sensação para dor e/ou diminuição moderada em todos os testes proprioceptivos em 3 ou 4 membros	5 = Síndrome cerebral crônica – grave ou incompetente

Fonte: Traduzido de Kurtzke, 1983. Hauser; Goodin, 2015.

Quanto ao tratamento da EM, a subdivisão é realizada em: tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos. Dentre os tratamentos farmacológicos, tem-se, ainda, a divisão em tratamento dos surtos, preventivos e sintomáticos, os quais incluem o uso de glicocorticoides (manejo da fase aguda da doença), imunomoduladores ou DMT (diminuem a recorrência de surtos) e os sintomáticos são utilizados de acordo com a demanda de cada paciente. Os tratamentos farmacológicos estão dispostos no Quadro 3 (Diniz; Melo-Souza; Júnior, 2022).

Em relação aos não farmacológicos, destacam-se a fisioterapia, terapia ocupacional, manutenção do peso corporal adequado, dietas saudáveis e auxílio psicológico, bem como evitar altas temperaturas, uma vez que o calor geralmente corrobora para a piora dos sintomas (Diniz; Melo-Souza; Júnior, 2022).

Quadro 3. Esquemas de tratamento da Esclerose Múltipla de acordo com o curso da EM.



Fonte: Diniz; Melo-Souza; Júnior, 2022.

O denominado eixo intestino-cérebro conecta o intestino ao SNC e teve sua descoberta quando foi percebido por médicos que, de alguma forma, havia ligação entre o estado psíquico e alterações no TGI. Tal eixo, quando em desarmonia, pode ter correlação com a patogênese de algumas enfermidades, a exemplo da EM. Todavia, os mecanismos e metabólitos específicos

envolvidos nesse eixo ainda são questionáveis. Por outro lado, desvendar tais mecanismos pode contribuir para novas estratégias terapêuticas para a EM (Kadowaki; Quintana, 2020).

A microbiota intestinal, por sua vez, é definida como a comunidade de microrganismos - como bactérias, fungos, protozoários e vírus - que habitam o intestino humano e interagem de maneira simbiótica, ou seja, mantendo um equilíbrio que auxilia sistemicamente o hospedeiro. Tais microrganismos atuam na manutenção do bom funcionamento do metabolismo e da imunidade dos indivíduos (Yousefi, *et al*, 2023).

A flora intestinal é variável de acordo com cada indivíduo e, por esse motivo, há uma dificuldade em estabelecer a definição precisa do que vem a ser uma microbiota intestinal sadia. No entanto, o microbioma intestinal, quando em simbiose com o hospedeiro, desempenha papéis sistemicamente importantes a ele, tais como: permeabilidade e motilidade intestinal, absorção de vitaminas, manutenção do sistema imune inato, tendo, portanto, uma função relacionada à imunomodulação, o que pode atrelar o elo entre a microbiota intestinal e algumas enfermidades imunomediadas (Vacaras, *et al*, 2023).

O microbioma intestinal é mutável de acordo com agentes intrínsecos e extrínsecos, tanto do hospedeiro, quanto do ambiente, bem como de fatores bióticos ou abióticos. Tais questões podem desencadear a denominada disbiose, a qual ocorre quando há um desequilíbrio em um local que deve manter uma simbiose, ou seja, um equilíbrio, que, no caso, é o ambiente intestinal, o que acarreta inúmeras consequências ao hospedeiro (Altieri, *et al*, 2023).

A disbiose intestinal diminui a quantidade de microrganismos benéficos e aumenta os patogênicos, podendo alterar diversas funções no organismo humano. Como fatores intrínsecos ou do hospedeiro que podem influenciar o desequilíbrio na microbiota intestinal, menciona-se as moléculas produzidas por células do epitélio intestinal, tais como: muco, peptídeos, antimicrobianos, imunoglobulina A (IgA) e micro RNAs (mRNAs). Dentre os fatores ambientais ou extrínsecos ao hospedeiro que podem corroborar com a disbiose intestinal, estão: dieta, estilo de vida, idade e uso de medicamentos (Turner, *et al*, 2024).

Dessa forma, o objetivo do presente estudo é analisar se modificações na flora intestinal corroboram para a sintomatologia da Esclerose Múltipla e, em caso afirmativo de que forma ocorre e quais as perspectivas futuras para possíveis abordagens no curso da EM.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que teve como base a análise da correlação entre alterações na microbiota intestinal e as possíveis influências nos sintomas da Esclerose Múltipla.

Uma revisão integrativa é caracterizada pela busca de estudos preexistentes nas bases de dados de maneira organizada, porém mais amplificada do que uma revisão sistemática, por exemplo, acerca de determinado assunto, a fim de obter uma síntese sobre o tema pesquisado (Souza; Silva; Carvalho, 2010).

Esta revisão integrativa foi construída de maneira organizada e detalhada, seguindo as etapas abordadas por Cavalcante et al, 2020, sendo estas: (1) identificação do tema e seleção da hipótese, ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa; (2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura; (3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/categorização dos estudos; (4) avaliação dos estudos inclusos na revisão integrativa; (5) interpretação do resultado e (6) apresentação da revisão/síntese do conhecimento (Cavalcante; Oliveira, 2020).

### 2.1 PERGUNTAS DE PESQUISA

Para a elaboração da pergunta norteadora foi utilizada a estratégia PICO, a qual tem como finalidade auxiliar na idealização do desenho do estudo e, ao obter uma pergunta central para este, distinguir, acerca da temática pesquisada, o que já se tem conhecimento e o que será necessário obter, bem como investigar o que é e o que poderá ser feito para um cuidado integral do paciente (Santos; Galvão, 2014).

Tal estratégia tem como acrônimo a palavra PICO, em que: “P” corresponde à população ou pacientes; “I” significa intervenção; “C”: comparação ou controle e “O”: *outcome*, que, na língua inglesa, significa desfecho clínico (Santos; Galvão, 2014).

No presente estudo, a questão norteadora elaborada por meio da estratégia PICO foi a seguinte: P: pacientes com EM; I: alterações na microbiota intestinal; C: ausência de alterações na microbiota intestinal; O: possíveis alterações no curso da Esclerose Múltipla, sendo que, dentre elas, tem-se os seguintes questionamentos: (1) Há piora dos sintomas? (2) Há melhora dos sintomas? (3) Ocorre um aumento na frequência dos sintomas? (4) Foi identificado aumento na incidência da EM? (5) Houve redução da incidência de EM?



Como estratégia de busca, foram utilizadas as bases de dados PubMed /MEDLINE (US National Library of Medicine) e Scielo (Scientific Electronic Library Online), em outubro de 2024. Para a busca dos artigos foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) na língua inglesa: “Gastrointestinal microbiome” AND “Multiple Sclerosis”.

## 2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no presente estudo: artigos publicados nos últimos cinco anos; artigos publicados em português, inglês e espanhol; pacientes portadores de EM; pacientes maiores de 18 anos; estudos realizados somente em seres humanos.

## 2.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Dentre os critérios de exclusão, estão: pacientes portadores de outras doenças autoimunes; estudos secundários; impossibilidade de leitura do artigo na íntegra.

## 2.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção dos estudos foi realizada de forma organizada e criteriosa, sendo feita, primeiramente, na base de dados PubMed/MEDLINE e, posteriormente, na base de dados Scielo, sendo que os seguintes passos foram seguidos e, desse modo, obtidos os presentes resultados, respectivamente:

- **PubMed/MEDLINE:** no dia 18 de outubro de 2024 foi realizada uma pesquisa na página “PubMed Advanced Search Builder”, em que foi possível adicionar os descritores: “Gastrointestinal Microbiome” AND “Multiple Sclerosis”. Foram encontrados um total de 517 artigos. Posteriormente, e com a aplicação do filtro “últimos 5 anos”, houve um total de 326 artigos disponíveis. Com a aplicação dos filtros “inglês, português e espanhol”, foi mantido o total de 326 artigos para serem analisados.
- **Scielo:** no dia 19 de outubro de 2024 foi efetuada uma busca na página da “Scielo Pesquisa” e foi adicionado um campo para que fossem utilizados os descritores “Gastrointestinal microbiome” AND “Multiple Sclerosis”; não foi encontrado nenhum resultado para tal pesquisa.

Para a análise dos artigos foi utilizado o software Endnote, que se trata de um gerenciador de referências bibliográficas, por meio do qual é possível importar e organizar os artigos encontrados nas bases de dados selecionadas (Mendes; Silveira; Galvão, 2019).

Os 326 artigos selecionados na base de dados PubMed/MEDLINE foram importados para o software Endnote. Subsequentemente foi excluído 1 artigo duplicado, tendo como resultado o total de 325 artigos para análise. Os artigos foram analisados e, quando não cumpriam os critérios de inclusão, excluídos, obedecendo sistematicamente, a seguinte ordem: (1) leitura e exclusão dos artigos pelo título; (2) leitura e exclusão dos artigos pelo resumo e (3) leitura e exclusão dos artigos pela leitura na íntegra.

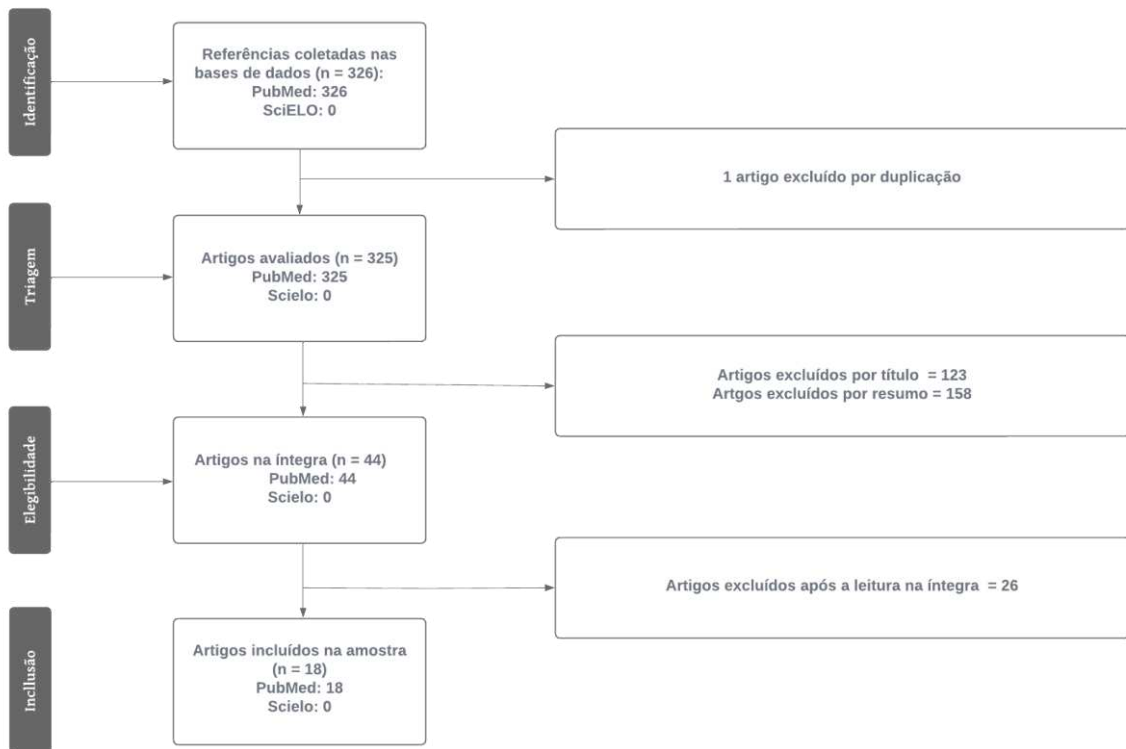
A amostra final foi constituída de 18 artigos ( $n = 18$ ). Tal amostra, posteriormente, foi organizada em um quadro para que os resultados pudessem ser apresentados e os passos subsequentes da revisão fossem realizados (discussão e conclusão).

### **3 RESULTADOS**

A Figura 1 representa o processo realizado desde a importação dos artigos das bases de dados (Scielo e PubMed/MEDILINE) até a seleção da amostra final que compôs a revisão integrativa. Dos 326 artigos encontrados na base de dados PubMed/MEDLINE ( $n = 326$ ), onde “n” é o número da amostra, todos foram exportados para o software Endnote, compondo a “Identificação” da amostra.

Posteriormente foi excluído 1 artigo por duplicação, permanecendo 325 artigos para o processo de análise ( $n = 325$ ). Dos 325 artigos disponíveis para a leitura do título, 123 foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão. 202 artigos permaneceram disponíveis para leitura do resumo, sendo que 158 foram excluídos por terem elementos contidos nos critérios de exclusão. Os 325 artigos avaliados compuseram a “Triagem” da amostra. 44 artigos foram lidos na íntegra, os quais estão integrados na “Elegibilidade” da amostra, sendo que 26 foram excluídos por não se enquadrarem no que era preconizado no desenho do estudo. Ao final da leitura, 18 artigos foram selecionados para formarem a “Inclusão”. Não foram encontrados artigos da base de dados Scielo.

Figura 1. Fluxograma adaptado da recomendação PRISMA



PubMed: US National Library of Medicine; SciELO: Scientific Electronic Library Online; n: número da amostra

Fonte: Elaborado pelos autores.

Para a organização dos artigos selecionados para a composição da revisão foi elaborado pelos autores do presente estudo um quadro (Quadro 4) com a amostra final (n = 18), contendo os seguintes itens: (1) artigo; (2) título do artigo; (3) autoria e ano; (4) país de publicação; (5) tipo de estudo; (6) número de participantes; (7) nível de evidência; (8) objetivos; (9) conclusão. Para a análise do nível de evidência foi utilizada a Escala de evidências da Medicina Baseada em Evidências (Anexo B) (OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINA, 2009).

Quadro 4. Síntese dos estudos selecionados na revisão

Artigo	Título do artigo	Autoria e ano	País de publicação	Tipo de estudo	Número de participantes	Nível de evidência	Objetivos	Conclusão
Artigo 1	“Impact of dance classes on motor and cognitive functions on gut microbiota composition in multiple sclerosis: Randomized control trial”	Adamová, L. M. – 2024	Eslováquia	Ensaio Clínico Randomizado	n = 36	1b	Explorar o efeito de um programa de treinamento de aula de dança na composição da microbiota intestinal, avaliando as funções motoras e cognitivas, bem como a aptidão física de pacientes com EM. A duração do estudo foi de 12 semanas (março a maio de 2022), sendo que este foi realizado em um centro clínico especializado em EM.	Foram encontradas melhorias significativas nas funções motoras e cognitivas, bem como uma influência moderada na composição da microbiota intestinal.
Artigo 2	“Alterations of host-gut microbiome interactions in multiple sclerosis”	Cantoni, C.- 2021	Estados Unidos	Multi-ômico Longitudinal	n = 24	1b	Apresentar um perfil multi-ômico profundo e longitudinal do estado imunológico do hospedeiro, englobando: metaboloma, microbiota intestinal e hábitos alimentares em pacientes com EM e controles	Foram identificadas alterações multissistêmicas na microbiota intestinal, no metaboloma imunológico e sanguíneo de pacientes com EM. A detecção de alterações de inúmeros sistemas e padrões de interação em pacientes com EM sugere que uma abordagem integrada é necessária para melhor

							saudáveis em um centro especializado de 2015 a 2018. O estudo espera novos panoramas, sendo estes mais abrangentes e dinâmicos das interações hospedeiro-microbioma dada a complexidade da EM.	diagnóstico e tratamento da enfermidade. O estudo também ressalta o poder do uso da análise multi-ômica para minuciar a fisiopatologia de doenças complexas como a EM.
Artigo 3	“The influence of interferon Beta-1b on gut microbiota composition in patients with multiple sclerosis”	Castillo-Álvarez, F - 2021.	Espanha	Estudo Transversal Descritivo	n = 30	1c	Descrever a composição relativa de táxons bacterianos na microbiota intestinal e detectar diferenças entre pacientes com EM que não estão sendo tratados e os que recebem IFN $\beta$ -1b. O estudo foi realizado em um Hospital na Espanha no período de setembro de 2014 a abril de 2015.	Foram observadas diferenças na composição da microbiota intestinal entre pacientes com EM tratados e não tratados com IFN $\beta$ -1b. Isso sugere que as melhorias clínicas observadas em pacientes com EM recebendo interferon $\beta$ -1b podem resultar do efeito do fármaco na microbiota intestinal. Todavia, estudos longitudinais e funcionais são necessários para estabelecer, de fato, uma relação causal.
Artigo 4	“Gut microbiome composition is associated with long-term disability worsening in multiple sclerosis”	Devolder, L. – 2023	Bélgica	Coorte	n = 111	1a	Investigar se as características da microbiota intestinal estão associadas ao agravamento da deficiência sustentada em pacientes com EM. O estudo foi realizado em um centro especializado e em um Hospital com início entre 2014 e 2015.	Foi observada uma piora em 39 dos 95 pacientes (com resultado indeterminado para 16 destes). O enterótipo <i>Bacteroides 2</i> (Bact2), o qual é disbiótico e associado à inflamação, foi detectado na linha de base em 43,6% dos pacientes com piora no quadro. Apenas 16,1% dos pacientes sem piora abrigavam Bact2. Ademais, usando amostra fecal realizada 3 meses após o início do estudo, foi observado que o Bact2 era relativamente estável, sugerindo seu

								potencial uso como um biomarcador prognóstico na prática clínica da EM.
Artigo 5	“Impaired Intestinal permeability in patients with multiple sclerosis”	Fialova, L. – 2023	República Tcheca	Caso-Controle	n = 97	3b	Avaliar a integridade da barreira intestinal em pacientes com EM usando dois biomarcadores séricos, Claudin-3 (CLDN3), um componente das junções epiteliais e Proteína de ligação a ácidos graxos intestinais (I-FABP), uma proteína citosólica em presente nos enterócitos. O estudo ocorreu em um departamento de Neurologia na República Tcheca	Foi observado que, em pacientes com EM, o epitélio intestinal pode estar prejudicado com aumento da permeabilidade, porém sem danos significativos de enterócitos caracterizados por extravasamento de proteínas intracelulares. Danos na barreira intestinal podem estar envolvidos na etiopatogenia da EM.
Artigo 6	“Proinflammatory mucosal-associated invariant CD8+ T cells react to gut flora yeasts multiple sclerosis brain”	Gargano, F. – 2022	Itália	Caso-controle	n = 49	2 <sup>a</sup>	Caracterizar a microbiota a partir de amostras fecais de pacientes com EM e estudar a composição da fração fúngica da microbiota intestinal destes. O estudo foi realizado em três instituições (2 centros especializados em EM e um Departamento de Neurologia).	Foi demonstrado que as comunidades fúngicas apresentaram maior abundância e riqueza no grupo de portadores da EM. Ademais, as células MAIT podem atravessar a BHE e produzir citocinas pró-inflamatórias no cérebro. Colorações imunofluorescentes de tecidos cerebrais <i>post-mortem</i> de pessoas com EM mostraram que as células MAIT cruzam a (BHE) e produzem citocinas pró-inflamatórias no cérebro. Esses resultados apoiam a hipótese de que a disbiose da microbiota intestinal pode determinar uma disfunção das respostas nas mucosas e favorecer o

								desenvolvimento de doenças inflamatórias e autoimunes sistêmicas.
Artigo 7	“A Metagenome-Wide Association Study of Gut Microbiome in Patients With Multiple Sclerosis”	Kishikawa, T. - 2020	Japão	Caso- controle	n = 28	2a	Conduzir um estudo abrangente de associação de metagenoma (MWAS) da microbiota intestinal de pacientes com EM na população japonesa utilizando o sequenciamento <i>shotgun</i> de genoma completo. 28 pacientes com EM foram selecionados em um Hospital Universitário.	O MWAS consistiu em três principais técnicas analíticas bioinformáticas, sendo: análise filogenética; análise funcional de genes e análise de vias, o que permitiu compreender de forma abrangente a disparidade de caso-controle no metagenoma intestinal. Também foi comparado o enriquecimento da via do MWAS da flora intestinal e do GWAS do hospedeiro na EM para avaliar a ligação entre o metagenoma intestinal e o genoma da linha germinativa humana (ou seja, interação MWAS-GWAS)

								A MWAS (associação de metagenoma) abrangente baseado em sequenciamento <i>shotgun</i> revelou novas características da microbiota intestinal da EM e a interação entre o metagenoma intestinal e o genoma do hospedeiro. O presente estudo fornecerá recursos úteis para futuras investigações funcionais para elucidar ainda mais os detalhes da função da microbiota na etiologia da EM.
Artigo 8	“Primary progressive multiple sclerosis in Russian cohort: relationship with gut bacterial diversity”	Kozhieva, M. - 2019	Rússia	Coorte	n = 15	2b	Investigar o microbioma intestinal dos genes RNAr 16S de pacientes com EM e revelar as mudanças relacionadas à EM.	Um aumento de duas espécies de bactérias dominantes foram encontrados em pacientes com EM ( <i>Gemmiger sp.</i> e uma <i>Ruminococcaceae</i> ). Essas mudanças na abundância desses microrganismos foram traduzidas em um aumento da diversidade de conjuntos bacterianos em pacientes com EM.
Artigo 9	“Alterations of the Fecal Microbiota in Chinese Patients with Multiple Sclerosis”	Ling, Z. - 2020	China	Caso-controle	n = 22	3b	Determinar se a microbiota intestinal e o estado imunológico do hospedeiro são alterados em pacientes chineses com EM estável. O estudo foi realizado no período de fevereiro de 2019 a julho de 2019.	Foi notado que a abundância de vários táxons predominantes conhecidos por incluir produtores de butirato diminuiu nos pacientes com EM, o que indicou que a composição alterada das bactérias intestinais pode participar ativamente no desenvolvimento da EM.  O presente estudo lança luz sobre os papéis e mecanismos subjacentes à função da microbiota intestinal na patogênese da EM, o que ajudará a identificar novos biomarcadores direcionados à



								microbiota para diagnóstico não invasivo e tratamento da EM.
Artigo 10	“Microbial dysbiosis and lack of SCFA production in a Spanish cohort of patients with multiple sclerosis”	Moles, L. – 2022	Espanha	Caso-controle	n = 20	2b	Analisar a interação entre microbiota, AGCC (ácidos graxos de cadeia curta), dieta e EM, caracterizando as particularidades da composição da microbiota e da produção de AGCC de uma amostra espanhola com EM e integrá-las aos seus hábitos alimentares. Os pacientes foram selecionados num Hospital Universitário.	Os resultados deste estudo permitem relacionar a maior presença de enterobactérias, a perda geral de <i>Firmicutes</i> , à maior produção de acetato e menor produção de butirato não apenas com a EM, mas também com uma piora no estado de incapacidade. Sendo assim, o estudo sugere uma ligação funcional entre a microbiota intestinal e a EM e destaca a importância de um estudo combinado da dieta, do microbioma e da produção de AGCC.
Artigo 11	“Gut Microbiota as a Potential Predictive Biomarker in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis”	Navarro-López, V - 2022.	Espanha	Caso-controle	n = 15	2b	Devido ao número crescente de estudos científicos que identificaram disbiose intestinal em amostras fecais de pacientes com EM, decidimos investigar o possível papel da composição da microbiota intestinal como um fator preditivo da doença em um estudo prospectivo de acompanhamento de 24 meses com uma amostra de pacientes com esclerose múltipla recorrente-remittente (EMRR) ativa em dois Hospitais Universitários.	Foi observada uma disbiose na microbiota intestinal de pacientes com EM recorrente-remittente. Uma análise dos componentes da microbiota sugere o papel de alguns gêneros de bactérias <i>Ezakiella</i> e <i>Bilophila</i> , por exemplo, sobretudo em altos níveis, como um fator preditivo do diagnóstico e prognóstico da EM recorrente-remittente.

Artigo 12	“Gut microbiome variation is associated with Multiple Sclerosis phenotypic subtypes”	Reynders, T. – 2020	Bélgica	Caso-controle	n = 98	2b	Analisar a diversidade, os enterótipos e a variação específica de taxa microbiana intestinal entre subgrupos de pacientes com EM. A hipótese foi detectar uma comunidade microbiana intestinal com maiores propriedades pró-inflamatórias em subgrupos de EM com maior atividade inflamatória focal do SNC. Pacientes com EM foram selecionados em 3 locais, em fevereiro de 2014 a outubro de 2015.	Houve, nos resultados, uma ênfase na importância da subcategorização fenotípica na pesquisa sobre EM, possivelmente explicando a heterogeneidade dos resultados encontrados. Ademais, ao mesmo tempo em que mostram o potencial de biomarcadores específicos baseados em microbioma para atividade e gravidade da doença, inúmeras leituras da microbiota intestinal diferiram entre os subgrupos de EM, apoiando a hipótese de heterogeneidade.
Artigo 13	“Alterations in Circulating Fatty Acids With Gut Microbiota Dysbiosis and Inflammation in Multiple Sclerosis”	Saresella, M. - 2020	Itália	Caso-controle	n = 38	1b	Analisar as concentrações séricas de BA e CA, bem como parâmetros imunológicos e de integridade da barreira epitelial GI. Além de estudar o perfil da microbiota intestinal em pacientes com EM. Os pacientes foram acompanhados em uma Unidade de Reabilitação de EM (centro especializado).	Os resultados obtidos sugerem uma justificativa para a etiologia da inflamação associada à EM, possivelmente apoiando a ideia de que alterações no ecossistema microbiano intestinal alteram as condições autoimunes inflamatórias. Ademais, reforçam a ideia de que intervenções destinadas a restaurar a eubiose da microbiota intestinal podem auxiliar em estratégias terapêuticas e de reabilitação atuais para a EM. Esses são resultados preliminares e o presente estudo possui limitações decorrentes, sobretudo, pelo tamanho da amostra (relativamente pequeno) e pela heterogeneidade dos pacientes inscritos em relação ao status do tratamento.

								Estudos futuros serão necessários e de suma importância.
Artigo 14	“Alterations of gut microbiome in patients with MS”	Shah, S. – 2021	Estados Unidos	Caso-controle	n = 60	1b	Hipotetizar que a microbiota intestinal é alterada em pacientes com EM. Foi caracterizado longitudinalmente o micobioma em uma amostra de pessoas com EM ao longo de seis meses. Portadores da enfermidade foram selecionados num centro especializado em outubro de 2015 a junho de 2017.	Há uma alteração da microbiota intestinal em pessoas com EM. Mais estudos são necessários para avaliar qualquer associação causal da flora intestinal com a EM e suas interações diretas ou indiretas com bactérias e autoimunidade.
Artigo 15	“The gut microbiota in multiple sclerosis varies with disease activity”	Thiron, F. - 2023	Dinamarca	Caso-controle	n = 148	1b	Mapear a microbiota intestinal aplicando análises de metagenoma intestinal baseadas em sequenciamento <i>shotgun</i> em uma amostra coletada prospectivamente de dinamarqueses com EM recém diagnosticados, além de relacionar características bacterianas e virais da microbiota intestinal a biomarcadores sanguíneos de inflamação, expressão gênica de células sanguíneas-alvo, bem como do curso clínico da EM. Os pacientes foram selecionados em um centro especializado em EM no	Foi constatado que alterações consideráveis estão presentes na microbiota intestinal de pacientes com EM, além de estarem associadas a biomarcadores sanguíneos de inflamação, e em pacientes sem tratamento prévio, a riqueza bacteriana está positivamente associada à atividade da doença. No entanto, a descoberta de duas espécies bacterianas simbióticas em casos sem doença ativa que produzem compostos imunomoduladores favoráveis fornece uma justificativa para testar essas bactérias como terapêuticas adjuvantes em futuros ensaios clínicos. Ademais, foi demonstrada uma microbiota intestinal bacteriana e viral aberrante na EM e que uma microbiota intestinal bacteriana ligada à IL-

							período de abril de 2013 a junho de 2014.	17A aumenta com o curso da doença. Essas espécies bacterianas ou seus probióticos imunomoduladores são candidatos a serem testados em futuras intervenções clinicamente controladas como uma terapia adjuvante baseada em microbiota. Por outro lado, o tratamento médico pode ser combinado com uma dieta baseada em vegetais personalizada, favorecendo a produção bacteriana intestinal específica dos compostos imunomoduladores identificados.
Artigo 16	“B-cell-depletion reverses dysbiosis of the microbiome in multiple sclerosis patients”	Troci, A. - 2022	Alemanha	Coorte	n = 36	1b	Iniciar um estudo longitudinal observacional convocando pacientes com terapia planejada de depleção de células B e pacientes pareados por idade e gênero que decidiram contra a imunoterapia devido à alta eficácia no controle da inflamação na EM pelo anticorpo monoclonal depletor de células B Ocrelizumabe para EM recorrente-remitente. 36 pacientes foram selecionados em um centro especializado entre fevereiro de 2018 e março de 2020.	Foi observado que pacientes com EM têm padrões de diversidade da microbiota oral alterados, que são mais pronunciados em pacientes com maior atividade da doença e incapacidade. A depleção terapêutica de células B está associada à regressão persistente dessas mudanças. Se essas mudanças microbianas são efeitos colaterais inespecíficos da depleção de células B ou modulam indiretamente a atividade e a progressão da doença de EM é atualmente desconhecido e necessita de mais investigações. Propõe-se que, não apenas as fezes, mas também a composição da microbiota oral é alterada em pacientes com EM e que essas descobertas orais representam um "traço da doença" mais distinto do que a composição da microbiota

								intestinal na EM. Ademais, o tratamento com anticorpos depletors de células B em pacientes com EM não apenas reduz a atividade geral da doença, mas também se associa a alterações específicas da composição da microbiota oral e intestinal. As alterações associadas à terapia são específicas para terapias de células B e ainda precisam ser esclarecidas. Os resultados precisam ser reproduzidos em coortes com maior número de pacientes, outros medicamentos imunossuppressores e com análises de sequenciamento mais profundas antes que quaisquer conclusões possam ser tiradas e possíveis ensaios intervencionistas projetados.
Artigo 17	“Gut microbiome of treatment-naive MS patients of different ethnicities early in disease course”	Ventura, R. E. - 2019	Estados Unidos	Caso-controle	n = 45 <b>Grupos étnicos:</b> AC = 15, AH = 16 e AA = 14	2b	Avaliar a microbiota intestinal em indivíduos sem terapias modificadoras da doença, a maioria recém-diagnosticada com EM, em cada um dos três grupos étnicos: AA, AH e AC. Por meio de duas abordagens analíticas diferentes, identificamos um único táxon associado a casos de EM em todos os três grupos étnicos com EMRR. Os pacientes foram recrutados num centro especializado em EM. A etnia	Em todos os três grupos étnicos, houve um aumento da abundância relativa do mesmo gênero, <i>Clostridium</i> . A análise metagenômica revelou enriquecimento significativo de espécies individuais de <i>Clostridia</i> , bem como vias funcionais particulares nos indivíduos com EM. O presente estudo fornece táxons candidatos para estudos posteriores como biomarcadores ou como agentes etiológicos na EM.

							foi determinada com base na autodeclaração e em uma pesquisa de origem geográfica. Indivíduos de etnia mista, por exemplo, afro-americanos caribenhos, não foram incluídos.	
Artigo 18	“Gut microbiome of multiple sclerosis patients and paired household healthy controls reveal associations with disease risk and course”	Zhou, X. – 2022 –	Estados Unidos	Caso-Control	n = 576	2a	Investigar as relações de suscetibilidade à progressão e possível tratamento da EM entre setembro de 2015 a janeiro de 2019 em sete centros clínicos.	Os resultados obtidos confirmam as ligações específicas da microbiota intestinal com risco, curso, progressão e alterações funcionais em resposta ao tratamento da EM. Todavia são necessários mais estudos acerca do assunto ainda são necessários para intervenções futuras no curso da EM.
AA: afroamericanos, AC: americanos caucasianos, AGCC: ácidos Graxos de Cadeia Curta, AH: americanos hispânicos, BA: ácido butírico, Bact2: <i>Bacteroides 2</i> , BHE: barreira hematoencefálica, CA: ácido caproico, CD8+: células T CD8, CLDN3: Claudin-3, EM: Esclerose Múltipla, EMRR: Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente, GI: gastrointestinal, GWAS: estudo da associação de genoma em larga escala, I-FABP: Proteína de ligação a ácidos graxos intestinais, IL: interleucina, IFN: Interferon, n: amostra de pacientes portadores de EM, MAIT: células T invariantes da mucosa intestinal, MWAS: estudo da associação de metagenoma								

Fonte: Elaborado pelos autores.

O Quadro 4 traz a síntese dos artigos que compõem a amostra final (n =18) encontrada durante a seleção dos artigos da presente revisão. Dentre os artigos analisados, doze são Estudos de Caso-Controle, três são Estudos de Coorte, um é um Estudo Multi-ômico, um é Estudo Transversal Descritivo e um é Ensaio Clínico Randomizado.

Quanto ao nível de evidência, os artigos analisados apresentam, de forma geral, um bom nível de evidência (variando de 1a a 3b), apresentando graus de recomendação A ou B, ou seja, sendo estudos consistentes de acordo com a Escala de Evidências da Medicina Baseada em Evidências (Anexo B) (OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE, 2009).

#### 4 DISCUSSÃO

Segundo Ling, *et al*, 2020, foi proposto que o desequilíbrio da microbiota intestinal, assim como a elevação da permeabilidade do intestino, a qual ocorre em decorrência da disbiose, juntamente com a uma alta resposta inflamatória intestinal, podem corroborar com a barreira da homeostase do sistema imune. A inflamação sistêmica do organismo pode alterar negativamente a manifestação e o curso da EM e ocasionar prejuízos do equilíbrio imunológico e elevar ainda mais a inflamação do organismo como um todo, bem como o aumento da permeabilidade da BHE (Ling, *et al*, 2020).

Os Ácidos Graxos de Cadeira Curta (AGCC), aparentam ter ação sobre respostas imunológicas sistêmicas, além de estarem envolvidos nas etapas da cascata inflamatória. O butirato possui propriedades anti-inflamatórias de grande influência, desempenhando efeitos regularizador sobre processos inflamatórios, equilibrando as células Th17 e Treg e o grau de citocinas pró e anti-inflamatórias. Dessa forma, a microbiota intestinal disbiótica pode alterar o sistema imune do hospedeiro, promover inflamação sistêmica e favorecer a progressão da EM (Ling, *et al*, 2020).

Uma grande quantidade dos AGCC é absorvida no ceco e cólon. A aferição da quantidade de ácido butírico na circulação sanguínea pode agregar ideias acerca da microbiota intestinal. Os Ácidos Graxos de Cadeia Média (AGCM), por outro lado, a exemplo do ácido caproico, contribuem com a diferenciação de Th1 e Th17 e, dessa forma, corroboram com o estado inflamatório sistêmico. Em um estudo de pacientes com EM (n =38), foi observado que a quantidade de ácido butírico encontrava-se

limitada e a de ácido caproico, elevada. Todavia, são apenas hipóteses levantadas para auxiliar em estudos futuros (Saresella, *et al*, 2020).

Em um estudo em uma população espanhola de pacientes portadores da EM (n = 20), foi averiguado que houve alterações correlacionado a microbiota intestinal, os AGCC e a EM, concomitante aos hábitos alimentares, os quais, na pesquisa realizada, revelou uma alimentação escassa em fibras e abundante em proteínas como carne vermelha, gorduras, sobretudo saturadas. Tal padrão alimentar tem influência na constituição da flora intestinal ocasionando a perda da variedade desta, além da ausência de microrganismos que auxiliam na manutenção do estado anti-inflamatório, a exemplo da *Akkermansia muciniphila*. Foi proposto, no presente estudo, que microrganismos associados a uma microbiota desfavorável (Proteobactérias), encontram-se em excesso em pacientes com EM e que os níveis de butirato estão reduzidos (Moles, *et al*, 2022).

As células MAIT são definidas como grande parte dos linfócitos do intestino, constituídas, sobretudo, por linfócitos TCD8+, os quais expressam o receptor dos linfócitos T semi-invariante Va7.2, o qual tem como função a produção de citotoxinas para inúmeros patógenos. Segundo um estudo realizado por meio de imunohistoquímica em pacientes *post-mortem* portadores de EM, foi observado que tais células têm a capacidade de penetrar a Barreira Hematoencefálica (BHE) e sintetizar citocinas pró-inflamatórias no cérebro, o que fomenta a possibilidade de a microbiota intestinal estabelecer uma desregulação do *feedback* da mucosa intestinal e corroborar com o surgimento de doenças sistêmicas de caráter inflamatório e autoimunes (Gargano, *et al*, 2022).

Em um estudo foram analisados 111 pacientes portadores da EM (n = 111), a fim de obter correlações entre a progressão da doença, a microbiota intestinal e a piora na incapacidade desses indivíduos. A pesquisa revelou que a associação do enterótipo Bact2, pode ter ligação com o agravamento da incapacidade na EM. Tal analogia é de suma importância, uma vez que o Bact2 supostamente ocasiona uma disbiose, atenuando o número e variedade dos microrganismos comensais do intestino, a exemplo da *Faecalibacterium*, a qual, hipoteticamente apresenta atributos anti-inflamatórios, além de possivelmente ter uma convergência com mecanismos inflamatórios do SNC, bem como com transtornos depressivos. No presente estudo, no entanto, o agravamento na incapacidade não manteve correlação com a frequência de surtos no curso da doença, apesar de tal piora ter sido interligada ao Bact2 (Devolder, *et al*, 2023).



Um estudo inédito acerca da correlação específica entre a EM e a microbiota intestinal no tratamento da doença foi realizado em pacientes espanhóis (n = 30) e constatou divergências entre os pacientes portadores de EM tratados e não tratados com IFN  $\beta$ -1b, um medicamento que compõe a Terapia Modificadora da Doença. No que diz respeito à reconstrução da microbiota intestinal, não houve discrepância entre indivíduos tratados e não tratados. Em contrapartida, houve diferença na diversidade e quantidade de filos das bactérias presentes na flora intestinal, a qual foi maior em pacientes não tratados. Contudo, não é possível afirmar se tais divergência se dão pela caracterização de cada paciente, pela ausência de tratamento ou pelo próprio curso da doença (Castillo-Álvarez, *et al*, 2021).

Em um estudo de caso-controle com pacientes dinamarqueses portadores de EM (n = 148), alterações na microbiota intestinal foram comparadas a alterações sanguíneas. Como resultados, foi averiguado que, nesses pacientes, marcadores sanguíneos inflamatórios estavam presentes na contagem sanguínea, tais como: PCR, leucocitose, células de interleucinas, IL-17A e IL-6. Em indivíduos com EM não tratados, um grupo abundante de citocinas sanguíneas foi observado, sendo: IL-22, IL-17A, IFN- $\beta$ , IL-33 e TNF- $\alpha$ . Quanto à microbiota intestinal, na inatividade da doença, as bactérias *Faecalibacterium prausnitzii* e *Gordonibacter urolithinifaciens*, relacionadas à produção de metabólitos anti-inflamatórios, a exemplo do butirato, foram encontradas. Tais achados ratificam a hipótese de possíveis alterações presentes na microbiota intestinal de pacientes com EM e adicionam tais modificações também no sangue desses pacientes (Thirion, *et al*, 2023).

Foi realizado um estudo com pacientes de etnias distintas a fim de averiguar se haveria discrepância entre alterações na microbiota destes. No presente estudo a amostra de pacientes com EM (n = 45) foram subdivididos em: americanos caucasianos (n = 15), americanos hispânicos (n = 16) e afro-americanos (n = 14) e foi realizada uma amostra metagenômica desses indivíduos. Nos três grupos étnicos foram encontradas bactérias no gênero *Clostridium*, sendo que tal achado oferece dados para estudos posteriores como biomarcadores, ou mesmo agentes etiológicos da EM (Ventura, *et al*, 2019).

Dada a complexidade que envolve a patogênese, o diagnóstico e curso da EM, bem como sua variação fenotípica, os estudos multi-ômicos têm demonstrado auxiliarem de forma significativa nas hipóteses acerca da enfermidade, pois auxiliam na visualização integral de alterações fisiológicas ocasionada, sobretudo, por doenças multifatoriais. Num estudo multi-ômico longitudinal do perfil imune de pacientes com

EM, foi proposto que pode haver alterações significativas na microbiota intestinal de pacientes portadores da doença, bem como de mudanças imunológicas no metaboloma e sangue desses pacientes. Ademais, foi observada uma ligação entre a depleção de bactérias que degradam polissacarídeos (*B. Thetaiotaomicron*) e crescimento do marcador pró-inflamatório circulante Th17 e a bactéria *Eubacterium siraem* pode ter relação com maior grau de incapacidade desses pacientes segundo a escala EDSS (Cantoni, *et al*, 2022).

De acordo com Adamová e colaboradores (2024), inúmeros estudos revelaram que a atividade física interfere positivamente na microbiota intestinal por meio de alterações na variedade e constituição desta, insinuando uma elevação do grupo microbiano comensal. Entretanto, carecem os dados acerca do benefício entre o exercício físico e a modificação da flora intestinal na EM. Assim, segundo o Ensaio Clínico Randomizado de Adamová et al (2024), foi observado que 12 semanas de aulas dança tiveram efeitos positivos e significativos na mobilidade e cognição de pacientes com EM. Ademais, informações obtidas no mesmo estudo sugeriram alterações intermediárias na microbiota intestinal desses mesmos pacientes, ainda que pertinentes para pesquisas futuras (Adamová, *et al*, 2024).

## 5 CONCLUSÃO

No presente estudo foram selecionados os artigos publicados recentemente na literatura acerca da temática envolvendo a microbiota intestinal e a EM. Tal questão tem sido debatida demasiadamente visto que a autoimunidade possivelmente tem uma relação direta com o eixo intestino-cérebro, além de ter correlação com a inflamação do SNC.

Dessa forma, teoriza-se que a disbiose poderia cursar com uma piora no curso da EM por meio da alteração do sistema imune, o qual, na enfermidade supracitada já está comprometido. Todavia, são necessários mais estudos para desvendar os possíveis mecanismos envolvidos na sintomatologia da EM correlacionada ao desequilíbrio da microbiota intestinal. Tais pesquisas são de suma importância para os pesquisadores, visto que podem auxiliar no tratamento e, dessa forma, na qualidade de vida dos pacientes com EM.

O estudo em questão, portanto, sugeriu, por meio de uma revisão integrativa, que a microbiota intestinal se encontra alterada nos pacientes com EM. Notou-se também, que

o desequilíbrio na flora intestinal pode ter relação com a piora dos sintomas da EM, bem como da incapacidade nesses pacientes. Foi inferido, também, que algumas microbiotas específicas, bem como alguns Ácidos Graxos de Cadeia Curta, a exemplo do butirato, podem ser promissores para os próximos estudos e intervenções futuras quanto à EM.

São necessários, no entanto, incentivos em estudos com maior robustez para que estes complementem e confirmem os atuais em prol da qualidade de vida dos portadores da enfermidade.

**REFERÊNCIAS:**

ADAMOVIĆ, L. M. *et al.* **Impact of dance classes on motor and cognitive functions and gut microbiota composition in multiple sclerosis patients: Randomized controlled trial.** *European Journal of Sport Science.* Reino Unido, v. 24, n. 8., p. 1186-1196, ago, 2024.

ALTIERI, C. *et al.* **Gut-Microbiota, and Multiple Sclerosis: Background, Evidence, and Perspectives.** *Nutrients.* Suíça, v. 14, n. 4, p. 942, fev. 2023.

APÓSTOLO-PEREIRA, S. L.; NUNES, M. P. T. **Doenças desmielinizantes.** In: FAVARATO, M. H. S. *et al.* **Manual do Residente de Clínica Médica.** 3ª ed., cap. 54, p. 470-480, São Paulo, Manole, 2023.

CANTONI, C. **Alterations of host-gut microbiome interactions in multiple sclerosis.** *EBioMedicine - The Lancet.* Inglaterra, fev. 2022.

CASTILLO-ÁLVAREZ, F. *et al.* **The influence of interferon  $\beta$ -1b on gut microbiota composition in patients with multiple sclerosis.** *Neurologia England Edition.* Inglaterra, v. 36, n. 7, set. 2021.

CAVALCANTE, L. T. C.; OLIVEIRA, A. A. S. **Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos.** *Psicologia em Revista,* Belo Horizonte, v. 26, n. 1, p. 83-103, abr. 2020.

COSTA, B. K.; SATO, D. K.. **Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes do Sistema Nervoso Central.** In: GAGLIARDI, R. J; TAKAYANAGUI, O. M. **Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia.** 2ª ed., cap. 55, p. 446-451, Rio de Janeiro, Elsevier, 2019.

DEVOLVER, L. *et al.* **Gut microbiome composition is associated with long-term disability worsening in multiple sclerosis.** *Gut Microbes.* Londres, v. 15, n. 1, jan. 2023.

DINIZ, D. S.; MELO-SOUZA, S. E.; RUBENS, C. S. **Esclerose Múltipla.** In: PORTO, C. C.; PORTO, A. L. **Clínica Médica na Prática Clínica.** 2ª ed., cap. 497, p. 4960-9975, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2022.

FIALOVA, L. *et al.* **Impaired intestinal permeability in patients with multiple sclerosis.** *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky Olomouc Czech Republic.* República Tcheca, v. 167, n. 3, ago. 2023.

GARGANO, F. *et al.* **Proinflammatory mucosal-associated invariant CD8+ T cells react to gut flora yeasts and infiltrate multiple sclerosis brain.** *Frontiers in Immunology.* Suíça, v. 13, jul, 2022.

HAUSER, S. L.; GOODIN, D. S.. **Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes.** In: HAUSER, S. L.; S. ANDREW, J. **Neurologia Clínica de Harrison.** 3ª ed., cap. 39, p. 366-380, Porto Alegre, Artmed, 2015.

NEUROSENS. Integration New Media, INC. **Highlights of ECTRIMS 2024 [online]**. 2024. Disponível em: <<https://neuro-sens.com/ectrims-2024-highlights-thursday-september-19-2024/>>. Acesso em: 14 de novembro de 2024.

KADOWAKI, A., QUINTANA, F. J. **The Gut-CNS Axis in Multiple Sclerosis**. Trends in Neurosciences [online]. v. 43, n. 8, ago. 2020. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8284847/>>. Acesso em: 14 de novembro de 2024.

KISHIKAWA, T. *et al.* **A Metagenome-Wide Association Study of Gut Microbiome in Patients With Multiple Sclerosis Revealed Novel Disease Pathology**. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. Suíça, v. 10, dez. 2020.

KOZHIEVA, M. *et al.* **Primary progressive multiple sclerosis in a Russian cohort: relationship with gut bacterial diversity**. BMC Microbiology. Rússia, v. 19, n. 1, dez. 2019.

KURTZKE, J. F. **Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanding disability status scale (EDSS)**. Neurology Journal. Estados Unidos, v. 33, n. 11, nov. 1983.

LING, Z. *et al.* **Microbiota in Chinese Patients With Multiple Sclerosis**. Frontiers in Immunology. Suíça, v. 16, n. 11, dez. 2020.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P. S.; GALVÃO, C. M. **Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa**. Texto & Contexto Enfermagem [online]. 2019 Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/tce/a/HZD4WwnbqL8t7YZpdWSjypj/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 14 de novembro de 2024.

MENDES, M. F.; CALLEGARO, D. **Esclerose Múltipla: Apresentação Clínica e Critérios Diagnósticos**. In: JUNIOR, O. C. A.; YU, L. **Neurologia**. 1ª ed., cap. 50, p. 766-774, São Paulo, Atheneu, 2021.

MOLES, L. *et al.* **Microbial dysbiosis and lack of SCFA production in a Spanish cohort of patients with Multiple Sclerosis**. Frontiers in Immunology. Suíça, v. 17, n. 13, out. 2022.

NAVARRO-LÓPEZ, V. *et al.* **Gut Microbiota as a Potential Predictive Biomarker in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis**. Genes. Suíça, v. 13, n. 5, mai. 2020.

OLIVEIRA, E. M. L. **Esclerose Múltipla**. In: LIU, D. J. J.; FALCÃO, L. F. R. **Manual de Neurologia**. 2ª ed., cap. 37, p. 327-331, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2019.

OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. **Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence**. Centre for Evidence-Based Medicine, University of Oxford, March 2009. Disponível em: <<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence->

based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>. Acesso em: 14 de novembro de 2024.

REYNDERS, T. **Gut microbiome variation is associated to Multiple Sclerosis phenotypic subtypes**. *Annals of Clinical Translational Neurology*. Bélgica, v. 7, n. 4, mar. 2020.

SANTOS, M. A. R. C.; GALVÃO, M. G. A. **A elaboração da pergunta adequada de pesquisa científica**. *Residência Pediátrica*, Rio de Janeiro, v. 4, n. 2, ago. 2014.

SARESELLA, M. *et al.* **Alterations in Circulating Fatty Acid Area Associated With Gut Microbiota Dysbiosis and Inflammation in Multiple Sclerosis**. *Frontiers in Immunology*. Suíça, v. 7, n. 11, jul. 2020.

SATO, D. K.; GONÇALVES, M. V. M.; SATO, H. K. **Fenótipos Clínicos e Diagnóstico da Esclerose Múltipla**. In: GAGLIARDI, R. J; TAKAYANAGUI, O. M. **Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia**. 2ª ed., cap. 56, p. 452-459, Rio de Janeiro, Elsevier, 2019.

SHAH, S. *et al.* **Alterations of the gut mycobiome in patients with MS**. *EBioMedicine*. Amsterdã, v. 71, set. 2021.

SOUZA, M. T DE.; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. **Revisão integrativa: o que é e como fazer?** Einstein (São Paulo), São Paulo, v. 8, n. 1, mar. 2010.

THIRION, F. *et al.* **The gut microbiota in multiple sclerosis varies with disease activity**. *Genome Medicine*. Estados Unidos, v. 15, n. 1, jan. 2023.

THOMAZ, R. B. **Esclerose Múltipla**. In: VALE, T. C.; PEDROSO, J. L.; BARSOTTINI, O. G. P. **Guia de Bolso de Neurologia**. 1ª ed., cap. 51, p. 485-493, São Paulo, Atheneu, 2019.

THOMPSON, A. J. *et al.* **Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revision of McDonald criteria**. *The Lancet Neurology*. Estados Unidos, v. 17, n. 2, fev. 2018.

TROCI, A. *et al.* **B-cell-depletion reverses dysbiosis of the microbiome in multiple sclerosis patients**. *Scientific Reports*. v. 12, n. 1, Reino Unido, mar. 2022.

TURNER, T. A. *et al.* **Game of microbes: the battle within - gut microbiota and multiple sclerosis**. *Gut Microbes*. Londres, v. 16, n. 1, jan. 2024.

VACARAS, V. *et al.* **The role of multiple sclerosis therapies on the dynamic of human gut microbiota**. *Journal of Neuroimmunology* [online]. v. 15, mai. 2023. Disponível em: <[https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728\(23\)00073-5/fulltext](https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728(23)00073-5/fulltext)> . Acesso em: 14 de novembro de 2024.


VENTURA, R. E. *et al.* **Gut microbiome of treatment-naïve MS patients of different ethnicities early in disease course**. *Scientific Reports*. Londres, v. 8, n. 9, nov. 2019.

YOUSEFI, B. *et al.* **Gastrointestinal Tract, Microbiota and Multiple Sclerosis (MS) and the Link Between Gut Microbiota and CNS.** *Current Microbiology*. Alemanha, v. 80, n. 1, dez. 2022.

ZHOU, X. *et al.* iMSMS Consortium. **Gut microbiome of multiple sclerosis patients and paired household healthy controls reveal associations with disease risk and course.** *Cell*. Author Mnucript. Estados Unidos, v. 185, n. 19, set. 2022.

# ANEXO A - NORMAS DA REVISTA “BRAZILIAN JOURNAL OF HEALTH REVIEW”

Submissions | Brazilian Journal of Health Review



Brazilian Journal of Health Review

ISSN: 2595-6825

[About](#)
[Current](#)
[Archives](#)
[Editorial Team](#)
[Publication Fee](#)
[Refund Policy](#)
[Indexers](#)
[Announcements](#)

[Quais CAPES](#)
[Impact Factor](#)
[Citações - Google Scholar](#)
[H5 Index \(Google Scholar\)](#)
[Submissions](#)
[Contact](#)

[Register](#)
[Login](#)

---

Template for authors

[Home](#) / [Submissions](#)

## Submissions

[Login](#) or [Register](#) to make a submission.

### Submission Preparation Checklist

As part of the submission process, authors are required to check off their submission's compliance with all of the following items, and submissions may be returned to authors that do not adhere to these guidelines.

✓	The contribution is original and unpublished, and is not being evaluated for publication by another journal. Otherwise, it should be justified in "Comments to the editor".
✓	The submission file is in Microsoft Word, OpenOffice or RTF format.
✓	URLs for referrals were informed when possible.
✓	The text is 1.5-spaced, uses a 12-point font, uses italics instead of underlining (except in URL addresses); figures and tables are inserted in the text, not at the end of the document as appendices.
✓	The text follows the style standards and bibliographic requirements described in Guidelines for Authors, on the About journal page.
✓	In case of submission to a peer-reviewed section (eg articles), the instructions available under Ensuring blind peer evaluation were followed.

### Author Guidelines

BJHR accepts only original articles, not published in other journals. We accept articles presented at events, provided that this information is made available by the authors.

The journal accepts articles submitted in Portuguese, English, Spanish, or French.

The standards for formatting and preparation of originals are:

- No maximum of 20 pages;
- Maximum 8 authors;
- Times New Roman font size 12, line spacing 1.5;
- Figures and Tables should appear together with the text, editable, in font 10, both for the content and for the title (which should come just above the graphic elements) and font (which should come just below the graphic element).
- Title in Portuguese, English and Spanish, at the beginning of the file, with source 14;
- Abstract, along with keywords, with simple spacing, just below the title;
- The submitted file should not contain the identification of the authors.
- To download the Template for authors click [here](#).

Upon receipt of the originals, the editor makes a prior review of content adequacy and verification of plagiarism and sends, within one week after receipt, for the analysis of at least two external reviewers, who can: accept the paper, accept with modifications, requires modifications and requests a new version for correction or refusal of the article.

This journal adopts as editorial policy the guidelines of good practices of scientific publication of the National Association of Research and Post-Graduation in Administration (ANPAD), available at: [http://www.anpad.org.br/diversos/bom\\_pratica.pdf](http://www.anpad.org.br/diversos/bom_pratica.pdf).

### Publication Fee

- This journal does not charge a submission fee;
- This paper charges the publication of articles, in the amount of R\$ 495.00 per paper to be published.

### Original Papers

Standard section policy

### Privacy Statement

- The content of the papers is the sole responsibility of the authors.
- It is allowed the total or partial reproduction of the content of the papers, provided the source is mentioned.
- Papers with plagiarism will be rejected, and the author of the plagiarism will lose the right to publish in this journal.
- The names and addresses informed in this journal will be used exclusively for the services provided by this publication and are not available for other purposes or to third parties.
- As soon as you submit the papers, the authors give the copyright of your papers to BJHR.
- If you regret the submission, the author has the right to ask BJHR not to publish your paper.
- However, this request must occur within two months before the release of the number that the paper will be published.

Make a Submission

Language

Portugals (Brasil)

English

Espanol (España)


ISSN 2595-6825

DOI prefix of BJHR: 10.34119

H5 median (Google Scholar): 30


H5 index (Google Scholar): 38

Indexers



Open Journal Systems

Visitors



Current Issue

2024
2023
2022

Information

[For Readers](#)  
[For Authors](#)  
[For Librarians](#)



Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Níveis de Evidência (março de 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (...)

- \*\*\* Tratamentos de melhor valor são claramente tão bons, mas mais baratos, ou melhores, com o mesmo custo ou custo reduzido. Tratamentos de pior valor são tão bons e mais caros, ou piores e igualmente ou mais caros.
- \*\* Estudos de validação listam a qualidade de um teste diagnóstico específico, com base em evidências anteriores. Um estudo exploratório coleta informações e vasculha os dados (por exemplo, usando uma análise de regressão) para descobrir quais fatores são "significativos".
- \*\*\* Por estudo de corte prognóstico de baixa qualidade, queremos dizer aquele em que a amostragem foi tendenciosa em favor de pacientes que já tinham o resultado alvo, ou a medição dos resultados foi realizada em >80% dos pacientes do estudo, ou os resultados foram determinados de forma não cega e não objetiva, ou não houve correção para fatores de confusão.
- \*\*\*\* Um bom acompanhamento em um estudo de diagnóstico diferencial é >80%, com tempo adequado para que diagnósticos alternativos surjam (por exemplo, 1-6 meses agudo, 1-8 anos crônico)

GRAUS DE RECOMENDAÇÃO

- UM estudos consistentes de nível 1
- B estudos consistentes de nível 2 ou 3 *ou* extrapolações de estudos de nível 1
- C estudos de nível 4 *ou* extrapolações de estudos de nível 2 ou 3
- E evidências de nível 5 *ou* estudos preocupantemente inconsistentes ou inconclusivos de qualquer nível

\*Extrapolações\* ocorrem quando os dados são usados em uma situação que tem diferenças clinicamente importantes em relação à situação original do estudo.

o original  
foi a tradução  
edback vai ser usado para ajudar a melhorar o Google Tradutor



--	--	--	--

# ANEXO B - NÍVEL DE EVIDÊNCIA POR TIPO DE ESTUDO E GRAUS DE RECOMENDAÇÃO DOS ESTUDOS – OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Níveis de Evidência (março de 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (...)

NUFFIELD DEPARTMENT OF  
**PRIMARY CARE**  
**HEALTH SCIENCES**  
Medical Sciences Division

SOBRE PESQUISAR ESTUDE CONOSCO EQUIPE ENVOLVIMENTO PÚBLICO NOTÍCIAS  
BLOGS EVENTOS

 Centre for  
Evidence-Based Medicine



Recursos / Níveis de evidência / Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Níveis de Evidência (março de 2009)

## Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Níveis de Evidência (março de 2009)

O que devemos fazer quando a força irresistível da necessidade de oferecer aconselhamento clínico encontra o objeto imóvel de evidências falhas? Tudo o que podemos fazer é o nosso melhor: dar o conselho, mas alertar os aconselhados sobre as falhas nas evidências nas quais ele se baseia.

O documento "Níveis de Evidência 1" do CEBM define uma abordagem para sistematizar esse processo para diferentes tipos de perguntas.

(Para definições dos termos usados, veja nosso [glossário](#).)

Nível	Terapia / Prevenção, Etiologia / Danos	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial / estudo de prevalência de sintomas	Análises econômicas e de decisão
1a	SR (com homogeneidade*) de ECRs	SR (com homogeneidade*) de estudos de coorte de início; CDR** validado em diferentes populações	SR (com homogeneidade*) de estudos diagnósticos de Nível 1; CDR* com estudos 1b de diferentes centros clínicos	SR (com homogeneidade*) de estudos de coorte prospectivos	SR (com homogeneidade*) de estudos econômicos de nível 1
1b	RCT individual (com intervalo de confiança estreito)	Estudo de coorte de início individual com > 80% de acompanhamento; CDR* validado em uma única população	Validação** de estudo de coorte com bons*** padrões de referência; ou CDR* testado dentro de um centro clínico	Estudo de coorte prospectivo com bom acompanhamento****	Análise baseada em custos ou alternativas clinicamente sensíveis; revisões sistemáticas das evidências; e incluindo análises de sensibilidade multidirecionais
1c	Tudo ou nada§	Série de casos tudo ou nada	SpPns e SnNouts Absolutos**	Série de casos tudo ou nada	Análises de melhor ou pior valor absoluto****
2a	SR (com homogeneidade*) de estudos de coorte	SR (com homogeneidade*) de estudos de coorte retrospectivos ou grupos de controle não tratados em ECRs	SR (com homogeneidade*) de estudos diagnósticos de Nível >2	SR (com homogeneidade*) de 2b e melhores estudos	SR (com homogeneidade*) de estudos econômicos de nível >2
2b	Estudo de coorte individual (incluindo RCT de baixa qualidade; por exemplo, <80% de acompanhamento)	Estudo de coorte retrospectivo ou acompanhamento de pacientes controle não tratados em um RCT; Direção de CDR* ou validado apenas em amostra dividida§§§	Estudo de coorte exploratório** com bons*** padrões de referência; CDR* após derivação; ou validado apenas em amostra dividida§§§ ou bancos de dados	Estudo de coorte retrospectivo ou acompanhamento deficiente	Análise baseada em custos ou alternativas clinicamente sensíveis; revisões limitadas das evidências ou estudos únicos; e incluindo análises de sensibilidade multidirecionais
2c	Pesquisa "Resultados"; Estudos ecológicos	Pesquisa de "Resultados"		Estudos ecológicos	Auditoria ou pesquisa de resultados
3a	SR (com homogeneidade*) de estudos de caso-controle		SR (com homogeneidade*) de estudos 3b e melhores	SR (com homogeneidade*) de estudos 3b e melhores	SR (com homogeneidade*) de estudos 3b e melhores
3b	Estudo de caso-controle individual		Estudo não consecutivo; ou sem padrões de referência aplicados de forma consistente	Estudo de coorte não consecutivo ou população muito limitada	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies****)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.

### NOTES

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because:

- **ETHER** a single result with a wide Confidence Interval
- **OR** a Systematic Review with troublesome heterogeneity.

Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

\* By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.

† Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)

‡ See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.

§ Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.

§§ By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.

§§§ Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.

\*\* Um "SpPns Absoluto" é um achado diagnóstico cuja Especificidade é tão alta que um resultado Positivo exclui o diagnóstico. Um "SnNout Absoluto" é um achado diagnóstico cuja Sensibilidade é tão alta que um resultado Negativo exclui o diagnóstico.

†† Bom, melhor, ruim e pior referem-se às comparações entre tratamentos em termos de riscos e benefícios clínicos.

††† Bons padrões de referência são independentes do teste e aplicados cegamente ou objetivamente para serem aplicados a todos os pacientes. Padrões de referência ruins são aplicados aleatoriamente, mas ainda são independentes do teste. O uso de um padrão de referência não independente (onde o "teste" é incluído na "referência", ou onde o "teste" afeta a "referência") implica um estudo de nível 4.

## Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Níveis de Evidência (março de 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (...)

- \*\*\* Tratamentos de melhor valor são claramente tão bons, mas mais baratos, ou melhores, com o mesmo custo ou custo reduzido. Tratamentos de pior valor são bons e mais caros, ou piores e igualmente ou mais caros.
- \*\* Estudos de validação testam a qualidade de um teste diagnóstico específico, com base em evidências anteriores. Um estudo exploratório coleta informações e vasculha os dados (por exemplo, usando uma análise de regressão) para descobrir quais fatores são "significativos".
- \*\*\* Por estudo de coorte prognóstico de baixa qualidade, queremos dizer aquele em que a amostragem foi tendenciosa em favor de pacientes que já tinham o resultado alvo, ou a medição dos resultados foi realizada em <90% dos pacientes do estudo, ou os resultados foram determinados de forma não cega e não objetiva, ou não houve correção para fatores de confusão.
- \*\*\*\* Um bom acompanhamento em um estudo de diagnóstico diferencial é >80%, com tempo adequado para que diagnósticos alternativos surjam (por exemplo, 1-6 meses agudo, 1-5 anos crônico)

## GRAUS DE RECOMENDAÇÃO

- UM estudos consistentes de nível 1
- B estudos consistentes de nível 2 ou 3 ou extrapolações de estudos de nível 1
- C estudos de nível 4 ou extrapolações de estudos de nível 2 ou 3
- E evidências de nível 5 ou estudos preocupantemente inconsistentes ou inconclusivos de qualquer nível

\*Extrapolações\* ocorrem quando os dados são usados em uma situação que tem diferenças clinicamente importantes em relação à situação original do estudo.

o original  
le a tradução

feedback vai ser usado para ajudar a melhorar o Google Tradutor



--	--	--	--	--