

Artigo

RELAÇÃO DAS DISBIOSES DA MICROBIOTA INTESTINAL NAS DOENÇAS
REUMÁTICAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS

RELATIONSHIP OF GUT MICROBIOTA DYSBIOSES IN CHRONIC
INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Larissa Mercielly Nóbrega Medeiros¹

Lavoisier Moraes de Medeiros²

Mércia de França Nóbrega³

Daniele Kelle Lopes de Araújo⁴

RESUMO - Objetivo: Analisar a correlação das disbioses da microbiota intestinal nas Doenças Reumáticas Inflamatórias Crônicas. Métodos: efetuou-se uma revisão integrativa da literatura a partir da questão de pesquisa “Qual a relação das Doenças Reumáticas Inflamatórias Crônicas com as disbioses da microbiota intestinal, em pacientes com essas doenças? ”. Para seleção dos artigos que compõem este estudo, foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Medical Publisher* (PubMed) utilizando-se como critérios de elegibilidade

¹ Bacharel no curso de medicina pelo Centro Universitário de Patos – UNIFIP. E-mail: larissamedeiros@med.fiponline.edu.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1541-3911>;

² Fisioterapeuta pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Mestrado em modelos de decisão em saúde. Docente do curso de graduação em Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) e docente no Instituto Federal da Paraíba (IFPB). E-mail: lavoisiermoraes@professor.cfp.ufcg.edu.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2381-6542>;

³ Enfermeira pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Doutora em Ciências da Saúde. Docente do curso de graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). E-mail: mercia.franca1@professor.ufcg.edu.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8016-4504>;

⁴ Médica pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). Residência em Reumatologia pelo Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba. Mestre em Saúde da Família. Docente do curso de graduação em Medicina do Centro Universitário de Patos – UNIFIP. E-mail: danieleklaraujo@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5404-4135>.



Artigo

somente estudos que contemplassem a questão de pesquisa, publicados entre abril de 2017 e abril de 2022, com texto completo (*full-text*) e em língua inglesa. A amostra final foi composta por 10 publicações. Resultados: Há uma relação entre as disbioses da microbiota intestinal e o surgimento ou agravamento das doenças reumáticas inflamatórias crônicas (DRC). Os mecanismos imunológicos dependem dos patógenos desencadeantes, da falta ou excesso de algumas substâncias. Conclusão: A fisiopatologia das DRC com a microbiota não está completamente elucidada, necessitando de mais estudos. A desregulação da microbiota intestinal pode ser diminuída com o auxílio da mudança da alimentação, uso de probióticos e diminuição do uso crônico de antibióticos que atuam na flora.

Palavras-Chave: Disbiose; Doenças Reumáticas; Inflamação; Microbioma Gastrointestinal.

ABSTRACT - Objective: To analyze the correlation of intestinal microbiota dysbiosis in Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases. **Methods:** an integrative literature review was carried out based on the research question “What is the relationship between Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases and intestinal microbiota dysbiosis in patients with these diseases?”. To select the articles that make up this study, searches were carried out in the following databases: Virtual Health Library (BVS) and Medical Publisher (PubMed) using as eligibility criteria only studies that addressed the research question, published between April 2017 and April 2022, with full text and in English. The final sample consisted of 10 publications. **Results:** There is a relationship between intestinal microbiota dysbiosis and the onset or worsening of chronic inflammatory rheumatic diseases (CRD). The immunological mechanisms depend on the triggering pathogens, on the lack or excess of some substances. **Conclusion:** The pathophysiology of CKD with the microbiota is not completely elucidated, requiring further studies. The dysregulation of the intestinal microbiota can be reduced with the help of changing the diet, use of probiotics and decreasing the chronic use of antibiotics that act on the flora.

Keywords: Dysbiosis; Rheumatic Diseases; Inflammation; Gastrointestinal Microbiome.



RELAÇÃO DAS DISBIOSES DA MICROBIOTA INTESTINAL NAS DOENÇAS REUMÁTICAS
INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS

DOI: [10.29327/213319.22.5-12](https://doi.org/10.29327/213319.22.5-12)

Páginas 237 a 258

Artigo

INTRODUÇÃO

O trato gastrointestinal (TGI) humano é composto por grande diversidade de micro-organismos comensais e simbióticos, os quais, em sua maioria são bactérias, mas também há a presença de fungos, *archaca* e vírus. A microbiota intestinal (MI) é composta inúmeras bactérias, sendo estas cerca de dez vezes o número de células que formam o organismo humano, cerca de 60% das células totais do organismo. É responsável por auxiliar na nutrição do hospedeiro, permitindo a absorção de vitaminas essenciais, ácidos graxos e outros nutrientes. Assim, esses fatores acabam interagindo com a permeabilidade do epitélio intestinal, estando ligadas ao sistema imune, fatores hormonais e inflamatórios (MORAES *et al.*, 2014; SEITZ *et al.*, 2019).

Cada organismo vai adquirindo uma microbiota própria desde o período pós-natal, em que sua composição vai sendo definida a partir de fatores genéticos e ambientais, como modo de nascimento (normal ou cesáreo), hábitos alimentares (desde o tipo de aleitamento até a alimentação na vida adulta) e a idade do indivíduo. Após o nascimento a colonização bacteriana inicial do bebê é proveniente da mãe, em que bebês nascidos de parto normal possuem esse contato direto com a microbiota fecal materna. Posteriormente, o leite materno é uma fonte de micro-organismos comensais que induzem a inibição de bactérias patogênicas por meio de fatores imunológicos presentes nesse leite. Todos esses fatores são relevantes para que haja um balanço harmonioso nesse processo simbiótico e, portanto, homeostático (PAIXÃO; CASTRO, 2016; SEITZ *et al.*, 2019; CALATAYUD *et al.*, 2020).

Um dos papéis mais relevantes da MI é a proteção contra patógenos por meio de um efeito de barreira, na qual bloqueiam a proliferação de bactérias patogênicas e competem com as mesmas pelos nutrientes e espaço disponíveis. O desequilíbrio desse processo homeostático da MI é chamado de disbiose, que pode acarretar em prejuízos à saúde do hospedeiro. Essa disbiose pode levar à perda de efeitos imunes normais reguladores da mucosa intestinal, podendo estar associados a doenças inflamatórias e imunomediadas, como doenças autoimunes ou atópicas (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

O mecanismo imunológico envolvido se dá inicialmente através das células epiteliais da mucosa intestinal, que são responsáveis pelo reconhecimento inicial do sistema imunológico, por meio do contato com a luz intestinal. O tecido linfóide do intestino (GALT) é composto por Placas de Peyer (PP) e linfócitos intraepiteliais. As PPs são revestidas por células M, que são responsáveis pela captura e transporte, e por



RELAÇÃO DAS DISBIOSES DA MICROBIOTA INTESTINAL NAS DOENÇAS REUMÁTICAS
INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS

DOI: 10.29327/213319.22.5-12

Páginas 237 a 258

Artigo

células T, que acionam linfócitos B imaturos IgM para serem trocados por anticorpos IgA. As células M e interdigitais presentes nas células epiteliais intestinais conseguem transportar bactérias e antígenos para o tecido linfoide, levando a expressão de genes que levam a síntese de proteínas pró-inflamatórias que podem levar a respostas sistêmicas, a depender da proporção dos fatores agressores. Então, após o reconhecimento e a ativação do sistema de defesa, o IgA neutraliza as bactérias que se ligam a mucosa, com posterior ação de macrófagos e neutrófilos (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

A resposta sistêmica que pode ser causada leva a produção de citocinas pró-inflamatórias (como IL-1, IL-2, IL-12, IL-18, IFN- γ e TNF- α) a depender do tipo de lesão sofrida pelo organismo, em que estas levam a formação de novos imunomediadores. Estes, podem atuar no organismo de acordo com o tropismo dos receptores dessas citocinas e, também, estão associados aos fatores genéticos predisponentes para o surgimento de doenças, como as autoimunes e doenças inflamatórias. Dentre elas, as doenças reumáticas inflamatórias crônicas apresentam uma grande associação com a predisposição genética associada a esses fatores, como na Artrite Reumatoide e Espondilite Anquilosante, principalmente, e Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Contudo, ainda não apresentam uma fisiopatologia totalmente esclarecida (OLIVEIRA *et al.*, 2011; BELLAN *et al.*, 2015; RODRIGUES *et al.*, 2017).

Portanto, o objetivo do estudo é analisar a correlação das disbiose da microbiota intestinal nas Doenças Reumáticas Inflamatórias Crônicas, por meio de uma revisão sistemática da literatura utilizando-se da seguinte questão de pesquisa “Qual a relação das Doenças Reumáticas Inflamatórias Crônicas com as disbiose da microbiota intestinal, em pacientes com essas doenças?”. Sendo assim, como os mecanismos imunológicos ainda não se apresentam bem resolutivos e não há uma quantidade considerável de estudos que correlacionem esses fatores, evidencia-se a necessidade de uma revisão sistemática para filtrar os artigos já estabelecidos no campo e procurar demonstrar maiores relações.

METODOLOGIA

Para contemplar o objetivo do estudo, foi adotado o método de revisão integrativa da literatura (RIL), que consiste em uma sistematização dos resultados



RELAÇÃO DAS DISBIOSES DA MICROBIOTA INTESTINAL NAS DOENÇAS REUMÁTICAS
INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS

DOI: 10.29327/213319.22.5-12

Páginas 237 a 258

Artigo

obtidos dos estudos significativos para a prática clínica. A metodologia deste estudo foi construída a partir da Prática Baseada em Evidências (PBE), em que envolve a determinação de um problema clínico, análise dos dados mais relevantes que viabilizem uma pesquisa e sua posterior avaliação crítica. Possui como finalidade uma abordagem que associa uma melhor evidência científica disponível na literatura, a experiência clínica e as expectativas do paciente (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010; SCHNEIDER; PEREIRA; FERRAZ, 2020).

O processo de construção do artigo ocorreu a partir de seis etapas, que são 1) escolha do tema e pergunta norteadora da pesquisa; 2) critérios de inclusão e exclusão; 3) identificação dos artigos pré-selecionados com a coleta dos dados; 4) categorização dos artigos selecionados para melhor delineamento da pesquisa; 5) análise e interpretação dos resultados com a discussão dos resultados; 6) apresentação da síntese do conhecimento por meio da revisão integrativa (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Inicialmente foi elaborado o tema de estudo “Doenças Reumáticas Inflamatórias Crônicas e as disbioses intestinais”. Com isso, obteve-se a definição da questão norteadora “Qual a relação das Doenças Reumáticas Inflamatórias Crônicas com as disbioses da microbiota intestinal, em pacientes com essas doenças?”.

Pensando na praticidade, confiabilidade e grande número de produções registradas, elencaram-se as seguintes bases de dados eletrônicas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Medical Publisher* (PubMed). Os descritores em ciências da saúde (DeCS) utilizados nas bases de dados foram: "Rheumatic diseases" AND "Gastrointestinal microbiome" AND “Dysbiosis” unidos pelo operador booleano AND a fim de aprimorar a busca.

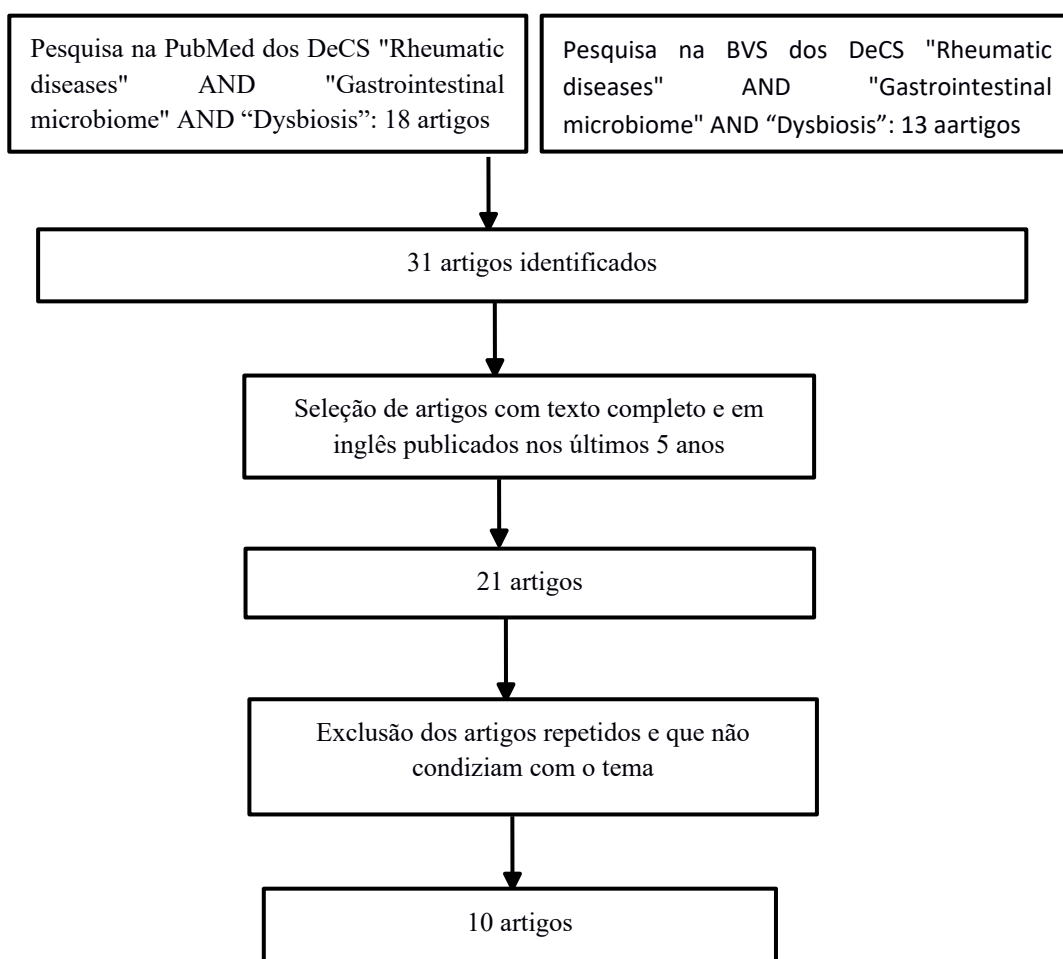
Logo após foi iniciada a seleção dos documentos que irão compor a revisão, a partir de seleção de critérios de inclusão e exclusão que servem para delimitar quais estudos mais relevantes e que estão relacionados com o que a pesquisa deseja responder. Portanto, estabeleceram-se como critérios de elegibilidade os estudos publicados entre abril de 2017 e abril de 2022, com texto completo (*full-text*) e em língua inglesa.

Diante dos critérios de exclusão, os estudos repetidos ou que não abordassem o tema em questão foram excluídos e não constam na amostra selecionada. Assim, foi montado o Fluxograma 1 com a finalidade de exemplificar o passo a passo da seleção dos estudos.



Artigo

Fluxograma 1: Etapas seguidas para seleção dos artigos que compõem a Revisão Integrativa de Literatura.



Fonte: Autoria própria, 2022.

A categorização das publicações selecionadas se deu por meio da análise dos seguintes aspectos: autor/ano, título do artigo, tipo de estudo, país de origem e base de dados (Quadro 1).



Artigo

Por fim, realiza-se a análise dos principais resultados encontrados nas pesquisas que foram correlacionados, interpretados e detalhados na discussão, em que buscou-se responder à questão norteadora da pesquisa e apresentar o detalhamento dos principais achados identificados (Quadro 2). Vale-se destacar que os dados científicos encontrados no presente artigo foram exemplificados na forma de quadros a partir de fontes já publicadas, sem a necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

De acordo com a estratégia de busca utilizada, as publicações desta pesquisa (N = 10) foram consideradas potencialmente relevantes, sendo enquadradas nos critérios de elegibilidade e levadas a uma análise mais detalhada. Os estudos selecionados estão contidos no Quadro 1, em que é possível observar que foram extraídos das seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde N = 7 (70%) e *Publisher Medline* N = 3 (30%).

A respeito do país de origem, todos os estudos foram internacionais, com maior N encontrado na China N = 3 (30%) e na Itália N = 3 (30%). Logo em seguida, os Estados Unidos da América com N = 2 (20%). Já a França e México possuíram cada um total N = 1 (10%) no estudo. Pela relevância da temática, faz-se necessário reforçar o interesse sobre tema em publicações nacionais.



Artigo

Quadro 1: Apresentação dos artigos conforme a autor e ano de publicação, título do artigo, tipo de estudo, base de dados de publicação e país de origem.

Autor (ano)	Título do artigo	Periódico	País de origem	Base de dados de publicação
Zhong <i>et al.</i> (2018)	The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases	Clin Rheumatol	China	BVS
Bao <i>et al.</i> (2020)	Dysregulation of gut microbiome is linked to disease activity of rheumatic diseases	Revisão Sistemática	China	BVS
Mauro; Ciccia, (2019)	Gut dysbiosis in Spondyloarthritis: Cause or effect?	Best Pract Res Clin Rheumatol	Itália	BVS
De Filippo <i>et al.</i> (2019)	Gut microbiota in children and altered profiles in juvenile idiopathic arthritis	J Autoimmun	Itália	BVS
Horta-Bass <i>et al.</i> (2021)	Modification of Gut Microbiota in Inflammatory Arthritis: Highlights and Future Challenges.	Curr Rheumatol Rep	México	BVS
Zhang; Chu, (2021)	Gut Microbiota-Medication Interaction in Rheumatic Diseases	Front Immunol	China	BVS
Rizzo <i>et al.</i> (2022)	Metabolomics: An Emerging Approach to Understand Pathogenesis and to Assess Diagnosis and Response to Treatment in Spondyloarthritis	Cells	Itália	BVS
Gill; Rosenbaum, (2021)	Putative Pathobionts in HLA-B27-Associated Spondyloarthropathy	Front Immunol	Estados Unidos da América	PUBMED



Temas em Saúde

Volume 22, Número 5

ISSN 2447-2131

João Pessoa, 2022

Artigo

Choi; Asquith; Rosenbaum, (2018)	Fecal transplants in spondyloarthritis and uveitis: ready for a clinical trial?	Curr Rheumatol Rep	Estados Unidos da América	PUBMED
Salem <i>et al.</i> (2019)	Gut microbiome in chronic rheumatic and inflammatory bowel diseases: Similarities and differences.	Revisão Sistemática	França	PUBMED

Fonte: Autoria própria, 2022.

Diante dos artigos selecionados com as informações contidas no Quadro 2, pode-se afirmar que há relação entre moduladores imunológicos e as doenças reumáticas, sendo que os fatores imunológicos envolvidos e o agente causados podem variar de uma doença a outra. Bem como, essas diferenças interferem na tomada de decisão do tratamento medicamentoso. Tais achados corroboram com a pergunta da pesquisa “Qual a relação das doenças reumáticas inflamatórias crônicas com as disbioses da microbiota intestinal, em pacientes com essas doenças?”.

Essa revisão seguiu a classificação por níveis de evidência baseadas na categorização da Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), dos Estados Unidos da América, que realizada em seis diferentes categorias. Todos os artigos, N = 10 (100%), selecionados para análise se enquadram no nível 1 (Quadro 2), que são evidências resultantes de revisão sistemática. Ainda, o Quadro 2 foi configurado por autor/ano, principais achados e o nível de evidência AHRQ, em que teve por finalidade demonstrar a relevância do presente estudo.



RELAÇÃO DAS DISBIOSES DA MICROBIOTA INTESTINAL NAS DOENÇAS REUMÁTICAS
INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS

DOI: 10.29327/213319.22.5-12

Páginas 237 a 258

Artigo

Quadro 2: Principais achados encontrados e categorização do nível de evidência dos estudos segundo a AHRQ.

Autor (ano)	Principais achados	Nível de Evidência AHRQ
Zhong et al. (2018)	A microbiota intestinal é um fator importante na manutenção do equilíbrio das respostas imunes pró-inflamatórias e anti-inflamatórias nos hospedeiros, em que esse desequilíbrio foi decisivo no desenvolvimento das doenças reumáticas, como AR, LES e SpA. A ligação de fragmentos dos micróbios se liga a receptores que desencadeiam sinais para instruir a diferenciação de células imunes periféricas, incluindo células Th e células Treg. Essas células e seus produtos, como citocinas e anticorpos, foram liberados na circulação e depois migraram para órgãos e tecidos-alvo, que se transformaram em liberação de citocinas pró/anti-inflamatórias.	1
Bao et al. (2020)	Constatou-se que as alterações da flora intestinal foram significativamente correlacionadas com as atividades das doenças reumáticas. Houve diferenças significativas na classificação da atividade da doença e na composição da flora intestinal. Interferir na composição da flora intestinal aparentemente pode modular o desenvolvimento da doença. Mas como aplicar tais descobertas raramente é relatado. Contudo, qual flora intestinal específica está ligada à atividade da doença precisa de mais pesquisas. É necessária mais discussão sobre como aplicar os resultados ao tratamento clínico.	1
Mauro; Ciccia, (2019)	Os estudos em camundongos de SpA parecem sugerir que essas alterações precedem o início da doença, condicionando alterações imunológicas crônicas relevantes para o desenvolvimento e manutenção de processos inflamatórios sistêmicos. Sendo assim, surge a possibilidade de uma intervenção na microbiota em pacientes de alto risco para modificar o risco de desenvolver a doença, do que naqueles já com o início da mesma. Estudos se fazem necessários para explorar terapias voltadas na modificação da flora bacteriana intestinal a fim de impactar nas manifestações/atividades da doença.	1
De Filippo et al. (2019)	Os estudos realizados até agora mostraram que os pacientes com Artrite Idiopática Juvenil parecem ter perfis microbianos pró-artritogênicos, juntamente com um esgotamento da biodiversidade microbiana que são claramente distinguidos dos indivíduos saudáveis. Além disso, achados de alteração do potencial funcional da microbiota intestinal, como motilidade celular, montagem flagelar, que afetam a barreira da mucosa intestinal e favorecem a disseminação microbiana, ou metabolismo	1



Temas em Saúde

Volume 22, Número 5

ISSN 2447-2131

João Pessoa, 2022

Artigo

	<p>alterado do triptofano e butanoato, que reduzem a resposta imune tolerogênica, parecem sugerir uma contribuição funcional do da microbiota intestinal ao estado de inflamação na AIJ. Ainda, compartilha de características com doenças inflamatórias intestinais e artrite reumatóide, fortalecendo a hipótese de que a alteração das comunidades microbianas e a disbiose estão envolvidas na patogênese de distúrbios imunomediados.</p>	
Horta-Baas; Sandoval-Cabrera; Romero-Figueroa, (2021)	<p>A microbiota intestinal e seus metabólitos desempenham um papel no desenvolvimento da artrite reumatóide em animais e humanos, tornando a MI uma nova abordagem para suprimir a autoimunidade. Estudos em modelos animais de AR mostram que é possível modificar a microbiota intestinal com medicamentos, produtos naturais, dieta, probióticos e prebióticos, em que essas alterações mostraram efeitos benéficos no alívio dos sintomas, que foram associados à modulação da resposta imune. Terapias que modificam a microbiota intestinal impactariam significativamente o estágio pré-clínico da artrite, com base no fato de que a disbiose ocorre antes da artrite clínica. No entanto, não conseguiram reverter a artrite, apenas alívio dos sintomas após seu desenvolvimento. Os resultados obtidos no estudo de acarbose, probióticos e prebióticos sugerem que essas intervenções podem diminuir a incidência da doença em vez de tratá-la ou curá-la.</p>	1
Zhang; Chu, (2021)	<p>Há ampla evidência destacando que a microbiota intestinal interage extensivamente com medicamentos anti-reumáticos. Além do conhecido efeito das bactérias na conversão de pró-drogas inativas em drogas ativas, aprendemos agora que DMARDs, como o MTX, podem afetar diretamente o crescimento da flora intestinal. Como também, a alteração da microbiota intestinal também pode contribuir para os efeitos imunossupressores do MTX. Claramente, são necessários mais estudos para identificar a microbiota que pode mediar a imunossupressão no hospedeiro.</p>	1
Rizzo et al. (2022)	<p>A metabolômica é uma abordagem pouco explorada e mostrou-se promissora para identificar biomarcadores da SpA. A maioria dos estudos identificou alterações no metabolismo de aminoácidos e gorduras em relação ao desenvolvimento, diagnóstico e atividade da doença. O papel da microbiota intestinal como um potencial fator-chave na desregulação imune em SpA surgiu mesmo através de estudos metabolômicos. Mais pesquisas são necessárias, em que uma padronização da técnica tornaria os estudos mais facilmente comparáveis.</p>	1



RELAÇÃO DAS DISBIOSES DA MICROBIOTA INTESTINAL NAS DOENÇAS REUMÁTICAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS

DOI: 10.29327/213319.22.5-12

Páginas 237 a 258

Temas em Saúde

Volume 22, Número 5

ISSN 2447-2131

João Pessoa, 2022

Artigo

Gill; Rosenbaum, (2021)	O quadro emergente sugere um papel importante dos patobiontes na contribuição para SpAs associadas ao HLA-B27. Estudos mecanísticos sobre esses patobiontes forneceram informações fundamentais sobre o papel dos micróbios na patogênese da doença. Estudos de vírus, especialmente bacteriófagos no ambiente da mucosa intestinal, podem ajudar a explicar se os vírus desempenham um papel no desenvolvimento de SpA em hospedeiros geneticamente suscetíveis. No entanto, o microbioma intestinal é um ecossistema complexo de comunidades polimicrobianas, portanto, entender suas perturbações é de imenso valor na determinação das relações causais hospedeiro-micróbio em SpA.	1
Choi; Asquith; Rosenbaum, (2018)	Há ampla evidência na literatura de como o microbioma intestinal está envolvido na SpA. Os métodos de tratamento para alterar a microbiota intestinal para tratar doenças relacionadas à SpA ainda estão em seu início. Dentre eles, os probióticos e transplantes de microbiota fecal podem ser opções para alterar o microbioma e resultar em atividade atenuada da doença. Contudo, é necessário elucidar os mecanismos exatos de como o microbioma intestinal resulta em SpA.	1
Salem <i>et al.</i> (2019)	A revisão indica que um aumento de <i>Bifidobacterium</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Pseudomonas</i> , os gêneros <i>Klebsiella</i> e <i>Proteus</i> , bem como uma diminuição nos gêneros <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> e espécies pertencentes aos filos <i>Verrucomicrobia</i> e <i>Fusobacteria</i> são características comuns em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DIIs) e as doenças reumáticas crônicas (DCRs), enquanto dezenas de espécies bacterianas são características específicas de DRC e DII.	1

Fonte: Autoria própria, 2022.

DISCUSSÃO

A microbiota intestinal (MI) é composta por diversas bactérias que integram o trato gastrointestinal (TGI), de forma harmoniosa e homeostática, que são em sua maioria anaeróbicas, destacando-se os gêneros bacteroides, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Peptostreptococcus* e *Fusobacterium*. Contudo, de acordo com Deschasaux *et al.* (2018), a diversidade da composição varia de indivíduo a indivíduo, sendo a etnia um importante fator definidor



RELAÇÃO DAS DISBIOSES DA MICROBIOTA INTESTINAL NAS DOENÇAS REUMÁTICAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS

DOI: 10.29327/213319.22.5-12

Páginas 237 a 258

Artigo

da microbiota que independe da saúde metabólica (GUARNER; MALAGELADA JUNIOR, 2003; SALES; HALPERN, 2017; BAO *et al.*, 2020).

Diversos estudos revisados por Zhang e Chu (2021) relatam que o DNA bacteriano foi encontrado na placenta, mecônio e líquido amniótico, o que sugere que há transferências das bactérias para o feto no útero mesmo antes do nascimento. Há também uma passagem de células T CD4+ pela circulação fetal. Isto explicaria a moldagem do sistema imunológico durante os primeiros dias de vida, mesmo que não tão expressivo.

Realizando um comparativo entre os bebês nascidos por via vaginal, pelo contato com a flora vaginal e microbiota fecal materna, com a cesariana, é possível perceber o contato do recém-nascido com diversos tipos bacterianos, como *Enterobacter hormaechei*/*E. ancerogenus*, *Haemophilus parainfluenzae*/*H. aegyptius*/*H. influenzae* /*H. haemolyticus*, *Staphylococcus saprophyticus*/*S. lugdunensis*/*S. aureus*, *Streptococcus australis* e *Veillonella dispar*/*V. parvula*. Essa colonização inicial torna-se fundamental para a fortificação do sistema imunológico nos primeiros dias de vida (BÄCKHED *et al.*, 2015; CALATAYUD *et al.*, 2020).

Ainda no período pós-natal, o aleitamento materno tem papel relevante na proteção mediante as alergias alimentares e infecções respiratórias, possibilitando uma resposta imunológica, proteção, redução no índice de mortalidade infantil e o desenvolvimento da MI. Estes fatores tornam-se fundamentais durante a infância, em que a criança passa a ter mais contato com patógenos, e também durante a vida adulta (PAIXÃO; CASTRO, 2016; SANTOS; PEREIRA; FREITAS, 2020).

A disbiose se dá por um desequilíbrio da MI, em que há uma perda do processo homeostático e, por conseguinte, desregulação dos efeitos imunes a partir da mucosa intestinal. Diversos fatores podem estar envolvidos nessa disfunção, dentre os quais estão o uso errático de antibióticos, que agem tanto sobre as bactérias comensais como nas nocivas, e de anti-Inflamatórios hormonais e não-hormonais, abuso de laxantes, ingestão excessiva de alimentos industrializados, entre outros. Tais fatos devem ser considerados, pois podem alterar não somente a composição da flora bacteriana local, mas também o pH, trânsito intestinal e interferir na troca e absorção de substâncias. (ALMEIDA *et al.*, 2009; PAIXÃO; CASTRO, 2016; LIU; ALOOKARAN; RHOADS, 2018).

As Doenças Reumáticas Crônicas (DRC) Inflamatórias são um grupo de doenças com autoimunidade que desencadeiam uma resposta inflamatória no organismo de



Artigo

caráter progressivo, em que há um rompimento da tolerância imunológica e produção de autoanticorpos e diversas substâncias que podem causar lesões no organismo do indivíduo. O grupo que compõe as DRC é diverso, em que há uma ênfase maior para a Artrite Reumatoide (AR), o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e as Espondiloartrites (EpA), em especial a Espondilite Anquilosante (MOSCA *et al.*, 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2022).

A hereditariedade também é uma característica importante das DRC, principalmente nas EpA, pelos vários polimorfismos genéticos que têm influenciado o risco da doença. As EpA são compreendidas por várias patologias, em que a Espondilite Anquilosante (EA) mostra-se prevalente no grupo, apresentando cerca de 7% de acometimento de Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs) nesses pacientes. O alelo mais importante envolvido com a EpA é o HLA-B27 da classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Notoriamente, encontrou-se um grande subconjunto dos genes codificadores de proteínas relacionadas a resposta imune, identificando uma suscetibilidade entre Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) e DRC. Especialmente, atuando na via IL-23/ T helper 17 (Th17) de diferenciação de células T auxiliares CD4+, sendo a principal via implicada em resposta contra patógenos extracelulares, incluindo bactérias e leveduras e/ou na detecção microbiana (CHOI; ASQUITH; ROSENBAUM, 2018; SALEM *et al.*, 2018; MAURO; CICCIA, 2019).

A disbiose intestinal tem sido associada à modulação da permeabilidade intestinal impulsionada por alterações da barreira intestinal-epitelial e da barreira intestinal-vascular, em que há a presença de bactérias aderentes e invasivas no íleo de pacientes com EpA, bem como a sua associação com inflamação intestinal e regulação positiva da zonulina, em que sua expressão está associada à regulação negativa de proteínas de junções apertadas. Algumas proteínas podem estar envolvidas como claudina 1, claudina 4, zônula occludens, ocludina e VE-caderina, o que resulta no comprometimento das funções de barreira epitelial e endotelial do intestino, levando ao aumento dos níveis séricos de produtos bacterianos, que estão relacionados à inflamação na Espondilite Anquilosante (EA). As interações destas com células imunes, como a célula linfóide inata tipo 3 (ILC3), contribuem para a produção de IL-23, uma citocina fundamental na patogênese dessa doença (RIZZO *et al.*, 2022).

A Artrite Reativa está associada ao HLA-B27, sendo um tipo de SpA desencadeada por bactérias como *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Salmonella*, *Shigella* e *Yersinia*, resultando em oligoartrite dos membros inferiores e às vezes com uretrite e



Artigo

conjuntivite. O *C. trachomatis* mostrou induzir a expressão de IL-23 em células mieloides infectadas, em que seu DNA estava presente nas células do sangue periférico, mas não no soro. Isso pode ser explicado pelo fato de *C. trachomatis* residir nas células monocíticas, impedindo sua apoptose e estimulando a produção de mediadores inflamatórios. Ainda, a *Salmonella* e *Yersinia* liberaram antígenos que foram identificados no líquido sinovial, o que explica as fortes respostas de IgA (GILL; ROSENBAUM, 2021).

O *Ruminococcus gnavus* é um patobionte conhecido associado a EA e DII associada, em que comparado a um Grupo Controle (GC) houve um aumento na abundância relativa de *R. gnavus*, que se correlacionou com a atividade da doença e do LES. Esse patógeno pode induzir a produção de citocinas inflamatórias como TNF α pela ativação de TLR4 nas células dendríticas e pode explicar o mecanismo subjacente à associação entre inflamação intestinal (GILL; ROSENBAUM, 2021).

A partir do sequenciamento do gene 16S rRNA ou qRNA de DNA extraído de fezes e/ou biópsias, observou-se que há um aumento na quantidade de *Blautia* e *Ruminococcus* na EA e de *Prevotella copri*, *Clostridiaceae*, *Lactobacillus salivarius*, *L. iners*, *Gordonibacter pamelaee*, alguns desses componentes do gênero *Bacteroides*, na AR. Esse método permite sequenciamento de rRNA 16S, dá aos pesquisadores a capacidade de identificar bactérias até o nível de gênero ou espécie e perfis com precisão as populações microbianas independentemente de os micróbios presentes podem ou não ser cultivados (ZHONG *et al.*, 2018; BAO *et al.*, 2020).

Estudo metabolômico, que consiste na identificação de pequenas moléculas (metabólitos) no sistema imunológico, identificou que a diminuição de colina (vitamina B8) promove deposição ectópica de gordura em pacientes com EA, bem como a diminuição da 25-hidroxivitamina D₃-peroxilactona, um metabólito de 25(OH)D₃ produzido no rim. Outro estudo averiguou que ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) desempenham diversos papéis funcionais na formação do sistema imunológico, regulando as funções de várias células imunes, como macrófagos, células dendríticas, células NKT, células T helper 1 (Th1) e células T reguladoras (Tregs), inibindo a histona desacetilase (HORTA-BAAS; SANDOVAL-CABRERA; ROMERO-FIGUEROA, 2021; RIZZO *et al.*, 2022).

Por conseguinte, os AGCCs produzem alguns produtos, tais como acetato, propionato e butirato. O butirato é necessário para a proliferação epitelial e síntese e secreção de mucina, que ajudam a manter a integridade da camada epitelial intestinal.



Artigo

Como também, pode promover a diferenciação das células Treg através da indução do aumento da acetilação da histona H3 de Foxp3 e da inibição da histona desacetilase. Já o acetato foi capaz de regular a homeostase intestinal por meio da estimulação da proliferação de células Treg da lâmina própria (ZHONG *et al.*, 2018; DE FILIPPO *et al.*, 2019).

Não obstante, o mesmo estudo metabolômico identificou que quatro marcadores relacionados ao metabolismo microbiano intestinal foram encontrados alterados, sugerindo um desequilíbrio na microbiota intestinal. Deles, a glicina e o hipurato estavam elevados, enquanto a fenilacetilglicina e o butirato diminuíram. Ainda, os níveis plasmáticos de betaína, metionina e N-acetil glicoproteína (NAG) foram aumentados, no qual tanto a betaína quanto a metionina estão implicadas na produção de metionina encefalina (MENK), um regulador da resposta imune. O NAG é conhecido desempenha papel na promoção da acetilação de glicoproteínas, sendo este um processo fundamental para o reconhecimento dos glóbulos brancos, em que seu aumento pode ser responsável pelas alterações dos leucócitos na EA (RIZZO *et al.*, 2022).

Os fragmentos microbianos, quando se ligam a receptores específicos na superfície das células apresentadoras de antígenos, fazem com que as células T pró-inflamatórias, incluindo as células Th1 e Th17, sejam ativadas para induzir a diferenciação de células B em células plasmáticas produtoras de autoanticorpos. Não obstante, a polarização das células Tregs ocorreu através da ativação da via anti-inflamatória sob a condição de moléculas protetoras. Com isso, essas células e seus produtos, incluindo citocinas e anticorpos, foram liberados na circulação e, em seguida, migraram para órgãos e tecidos-alvo. Esse mecanismo afeta tanto os processos pró/anti-inflamatórios não apenas no intestino, mas também em locais distantes, como as articulações (ZHONG *et al.*, 2018).

Bactérias filamentosas segmentadas (SFB) são bactérias comensais que induzem a secreção de IL-17 em camundongos. A introdução de SFB no intestino de camundongos induziu o recrutamento de neutrófilos dependente de IL-17A e CXCR2 para o íleo, em que isso foi suficiente para induzir uma resposta artrítica dirigida por Th17. A neutralização de IL-17 impediu o desenvolvimento de artrite nesses camundongos por meio de seu efeito direto na regulação das células B da formação de centros germinativos (CHOI; ASQUITH; ROSENBAUM, 2018; ZHONG *et al.*, 2018).

Um estudo de Coorte evidenciou que a análise da β -diversidade demonstrou uma composição da microbiota significativamente diferente entre os grupos AR, EpA e



Artigo

indivíduos saudáveis, chamados de Grupo Controle (GC). Essa β -diversidade avalia a variedade compartilhada entre diferentes microbiomas em um sistema ecológico de interesse. Ambos os pacientes EpA e AR do estudo diferiram do GC, bem como EpA de pacientes com AR. Ainda, demonstrou que a α -diversidade foi significativamente diminuída em pacientes com EpA e AR, em comparação com GC, sendo esta responsável por avaliar a riqueza e uniformidade das espécies dentro da microbiota, de acordo com número de espécies observadas (BREBAN *et al.*, 2017).

Já o LES mostra-se como uma doença autoimune sistêmica com sintomas clínicos como febre, erupção cutânea, inchaço nas articulações, nefrite e trombocitopenia, em que algumas de suas complicações podem estar envolvidas com sintomas do TGI. Não obstante, estudos recentes demonstraram relação entre a doença e a MI como fator da atividade da doença, em que há uma estratificação entre alta ou baixa que pode também estar relacionada com diferença da biodiversidade entre os grupos, mostrando uma associação com abundância de *Ruminococcus gnavus* (BAO *et al.*, 2020).

Essa ligação mecanicista entre a microbiota intestinal e a inflamação sistêmica pode ser a base da eficácia clínica da sulfassalazina nos sintomas articulares periféricos. O extrato de *Paederia scandens* (PSE) inibiu efetivamente o inchaço da pata em camundongos e reduziu a infiltração de células inflamatórias e diminuiu os níveis séricos de TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-7 e IL-23. Além disso, o tratamento com PSE restaurou o ecossistema microbiano intestinal de camundongos CIA, diminuindo a abundância relativa de microrganismos relacionados à inflamação (CHOI; ASQUITH; ROSENBAUM, 2018; SALEM *et al.*, 2018; HORTA-BAAS; SANDOVAL-CABRERA; ROMERO-FIGUEROA, 2021).

Após o tratamento com uma alta dose de Saponinas Triterpenóides totais de *Clematis* (STC), os camundongos melhoraram os sintomas da artrite. A abundância relativa de *Bacteroides* e bactérias gram-negativas diminuiu após o esse tratamento. Contudo, as bactérias gram-positivas aumentaram. Os STC atuam regulando a concentração total dos AGCCs, regulando suas funções de várias células imunes (HORTA-BAAS; SANDOVAL-CABRERA; ROMERO-FIGUEROA, 2021).

A administração oral de Berberina alivia os sintomas da artrite em camundongos de maneira dependente da microbiota, regulando negativamente a diversidade e a riqueza das bactérias intestinais, incluindo a abundância de alguns *Bacteroides*, e regulando positivamente a abundância de bactérias produtoras de butirato. Além disso, a



Artigo

berberina falhou em aliviar os sintomas da artrite uma vez que a microbiota intestinal foi perturbada por antibióticos de amplo espectro, indicando que o efeito antiartrítico da berberina era dependente de uma modulação da microbiota intestinal (HORTA-BAAS; SANDOVAL-CABRERA; ROMERO-FIGUEROA, 2021).

Estudos descrevem como o tratamento com ciprofloxacina influenciou a abundância de um terço dos táxons bacterianos intestinais, diminuindo a riqueza taxonômica, diversidade e uniformidade da comunidade. Outros antibióticos, como fluoroquinolonas e β -lactâmicos, administrados por sete dias, foram responsáveis por diminuir significativamente a diversidade microbiana e a microbiota filogenética central (DE FILIPPO *et al.*, 2019).

As bactérias não são o único componente da microbiota intestinal, fungos e vírus podem ter um papel na iniciação ou gravidade de ambas as doenças. Bactérias e fungos podem competir pelos mesmos substratos ou produzir metabólitos sinergicamente que podem afetar a imunidade e o metabolismo do hospedeiro, em que até o momento a implicação da microbiota fúngica na DRC não foi explorada. (SALEM *et al.*, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os dados apresentados, elucida-se que há uma correlação entre as alterações da microbiota intestinal, por meio de disbioses no trato gastrointestinal, e as doenças reumáticas. Contudo, há diversos fatores que podem estar associados, como etnia de origem, dieta, via de parto e amamentação, fatores genéticos, uso de medicações, associação com outras doenças inflamatórias, entre outras.

Além disso, evidenciou-se que a mudança dos fatores causadores da doença, como a disbiose por bactérias e o uso de medicações que alteram a microbiota, podem auxiliar no tratamento das mesmas. Bem como, evitar que haja essa disbiose torna-se um fator de diminuição do desenvolvimento de algumas dessas doenças ou de sua inflamação. Assim, uma dieta rica e um bom estilo de vida são fatores que devem ser levados em consideração no tratamento.

Por fim, novos estudos são necessários para identificar o papel da microbiota intestinal na promoção da inflamação entre articulação-intestino e elucidar melhor sua associação com cada doença reumática, bem como exemplificar o mecanismo fisiopatológico envolvido nas mesmas. Com isso, os alvos terapêuticos para tais



Artigo

doenças podem ser mais direcionados após estas descobertas. Como também, o uso dos probióticos específicos de acordo com o déficit individual pode auxiliar na prevenção, diminuição do risco de desenvolver a doença ou abrandar a agressividade da resposta autoimune.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L. B., *et al.* Disbiose intestinal. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, 24(1), 58-65, 2009.

BÄCKHED, F. *et al.* Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. **Cell Host & Microbe**, v. 17, n. 5, p. 690-703, 2015.

BAO, Y. *et al.* Dysregulation of gut microbiome is linked to disease activity of rheumatic diseases. **Clinical Rheumatology**, v. 39, n. 9, p. 2523-2528, 2020.

BELLAN, M. *et al.* Osteoporose na artrite reumatoide: papel do sistema vitamina d/hormônio paratireóideo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 3, p. 256-263, 2015.

BREBAN, M. *et al.* Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. **Annals Of The Rheumatic Diseases**, [S.L.], v. 76, n. 9, p. 1614-1622, jun. 2017. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-211064>.

CALATAYUD, P. A. *et al.* O papel do intestino nas doenças dermatológicas: revisão de literatura. **Bws Journal**, v. 3, e20030056, p. 1-12, 2020.

CHOI, R. Y.; ASQUITH, M.; ROSENBAUM, J. T.. Fecal transplants in spondyloarthritis and uveitis: ready for a clinical trial?. **Current Opinion In Rheumatology**, v. 30, n. 4, p. 303-309, 2018.



Artigo

DESCHASAU, M. *et al.* Depicting the composition of gut microbiota in a population with varied ethnic origins but shared geography. **Nature Medicine**, v. 24, n. 10, p. 1526-1531, 2018.

FILIPPO, C. de *et al.* Gut microbiota in children and altered profiles in juvenile idiopathic arthritis. **Journal Of Autoimmunity**, v. 98, p. 1-12, 2019.

GILL, T.; ROSENBAUM, J. T.. Putative Pathobionts in HLA-B27-Associated Spondyloarthritis. **Frontiers In Immunology**, v. 11, p. 1-18, 2021.

GUARNER, F.; MALAGELADA, J. R. Gut flora in health and disease. **The Lancet**, v. 361(9356), p512-519, 2003.

HORTA-BAAS, G.; SANDOVAL-CABRERA, A.; ROMERO-FIGUEROA, M. S. Modification of Gut Microbiota in Inflammatory Arthritis: highlights and future challenges. **Current Rheumatology Reports**, v. 23, n. 8, p. 1-14, 2021.

MAURO, D.; CICCIA, F. Gut dysbiosis in Spondyloarthritis: cause or effect?. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 33, n. 6, p. 1-10, 2019.

MORAES, A. C. F. *et al.* Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 4, p. 317-327, 2014.

OLIVEIRA, C. M. B. *et al.* Citocinas e dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, n. 2, p. 260-265, 2011.

PAIXÃO, L. A. ; CASTRO, F. F. DOS S. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro - doi: 10.5102/ucs.v14i1.3629. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 14, n. 1, p. 85-96, 2016.

RIZZO, Chiara *et al.* Metabolomics: an emerging approach to understand pathogenesis and to assess diagnosis and response to treatment in spondyloarthritis. **Cells**, v. 11, n. 3, p. 549-560, 2022.



Artigo

RODRIGUES, W. F. *et al.* ARTRITE REUMATOIDE: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Revista Saúde Multidisciplina**, FAMP Mineiros - GO, v. 4, p. 37-57, 2017.

SALEM, F. *et al.* Gut microbiome in chronic rheumatic and inflammatory bowel diseases: similarities and differences. **United European Gastroenterology Journal**, v. 7, n. 8, p. 1008-1032, 2019.

SALES, P.; HALPERN, A. Obesidade. in: O essencial em Endocrinologia, v. 93, n. 2, p. 615-619, 2018. **Sociedade Brasileira De Pediatria**, M. Guia prático de atualização, departamento de científico de gastroenterologia – diarreia aguda: diagnóstico e tratamento. n. 1, p. 15, 2017.

SANTOS, M. P. M. C.; PEREIRA, T. G.; FREITAS, M. T. S. A Influência do Leite Materno na Microbiota Intestinal do Recém-Nascido / The Influence of Breast Milk on The Intestinal Microbiot of The Newborn. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 11, p. 93400-93411, 2020.

SCHNEIDER, L.R.; PEREIRA, R.P.G.; FERRAZ, L. Prática Baseada em Evidências e a análise sociocultural na Atenção Primária. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 30, n. 2, p. 1-18, 2020.

SEITZ, J. *et al.* The Impact of Starvation on the Microbiome and Gut-Brain Interaction in Anorexia Nervosa. **Frontiers In Endocrinology**, v. 10, p. 1-15, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Doenças Reumáticas. 2022. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/>. Acesso em: 05 maio 2022.

SOUZA, M.T.; SILVA, M.D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p.102-106, 2010.

ZHANG, L.; CHU, C. Gut Microbiota–Medication Interaction in Rheumatic Diseases.



Temas em Saúde

Volume 22, Número 5

ISSN 2447-2131

João Pessoa, 2022

Artigo

Frontiers In Immunology, **Frontiers Media SA**, v. 12, p. 1-12, 2021.

ZHONG, D. et al. The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases.
Clinical Rheumatology, v. 37, n. 1, p. 25-34, 2018.



RELAÇÃO DAS DISBIOSES DA MICROBIOTA INTESTINAL NAS DOENÇAS REUMÁTICAS
INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS

DOI: [10.29327/213319.22.5-12](https://doi.org/10.29327/213319.22.5-12)

Páginas 237 a 258