

A relação entre Artrite Reumatóide e a microbiota intestinal: Uma revisão de literatura

The relationship between Rheumatoid Arthritis and the intestinal microbiota: A literature review

La relación entre la Artritis Reumatoide y la microbiota intestinal: Una revisión de la literatura

Recebido: 18/04/2024 | Revisado: 28/04/2024 | Aceitado: 29/04/2024 | Publicado: 30/04/2024

Mateus Augusto Felix de Melo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2293-2611>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: mateusfelo@gmail.com

Thiago Vinícius Santana Costa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7039-7351>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: thiagoocosta94@gmail.com

Maria Augusta Lima Da Paz Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8205-5122>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: mariaaugustalima39@gmail.com

José de Aguiar Pereira Neto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3794-0461>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: zeneto2001@gmail.com

Juliana Albuquerque Freyre Costa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9429-7843>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: jufreyreosta@gmail.com

Giulia Lara Ribeiro de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7351-0382>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: giulialara2222@gmail.com

Matheus Feitosa Tavares

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2457-2331>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: matheusfeitosa_7@outlook.com

Mariana Queiroz de Assis

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7566-3661>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: mariq.assis@gmail.com

Mariana Moura de Luna Souza

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3125-3105>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: marianinha_luna@hotmail.com

Manoel Ângelo Rodrigues Grego

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7644-4877>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: manoel.ogerg@gmail.com

Leonardo Brito Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4401-1249>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: britobarros.leonardo@gmail.com

Resumo

Esta revisão bibliográfica se propõe a discutir de forma detalhada a possível conexão entre a patogênese da Artrite Reumatoide e a disbiose intestinal. A Artrite Reumatoide é uma condição autoimune que afeta as articulações, gerando inflamação e dor crônica, além de ter, também, repercussões extra-articulares. Ultimamente, tem havido um interesse crescente no papel da microbiota intestinal na origem e na evolução dessas enfermidades. Neste estudo, analisamos um compilado de artigos científicos que investigam a composição desse microbioma em pacientes com Artrite Reumatóide, além de investigar também os mecanismos pelos quais a microbiota pode influenciar na resposta imunológica e na patogênese da Artrite. Os resultados destacam a complexidade dessa interação, indicando que alterações no microbioma podem ter um papel crucial no surgimento e progressão da Artrite Reumatoide.

Palavras-chave: Disbiose; Microbiota intestinal; Artrite reumatóide.

Abstract

This literature review aims to discuss in detail the possible connection between the pathogenesis of Rheumatoid Arthritis and intestinal dysbiosis. Rheumatoid Arthritis is an autoimmune condition that affects the joints, generating inflammation and chronic pain, as well as having extra-articular repercussions. Lately, there has been a growing interest in the role of the intestinal microbiota in the origin and evolution of these diseases. In this study, we analyzed a compilation of scientific articles that investigate the composition of this microbiome in patients with Rheumatoid Arthritis, in addition to also investigating the mechanisms by which the microbiota can influence the immune response and the pathogenesis of Arthritis. The results highlight the complexity of this interaction, indicating that changes in the microbiome may play a crucial role in the emergence and progression of Rheumatoid Arthritis.

Keywords: Dysbiosis; Intestinal microbiota; Rheumatoid arthritis.

Resumen

Esta revisión de la literatura tiene como objetivo discutir en detalle la posible conexión entre la patogénesis de la artritis reumatoide y la disbiosis intestinal. La Artritis Reumatoide es una condición autoinmune que afecta las articulaciones generando inflamación y dolor crónico, además de tener repercusiones extraarticulares. Últimamente existe un creciente interés por el papel de la microbiota intestinal en el origen y evolución de estas enfermedades. En este estudio analizamos una recopilación de artículos científicos que investigan la composición de este microbioma en pacientes con Artritis Reumatoide, además de investigar también los mecanismos por los que la microbiota puede influir en la respuesta inmune y la patogénesis de la Artritis. Los resultados resaltan la complejidad de esta interacción, lo que indica que los cambios en el microbioma pueden desempeñar un papel crucial en la aparición y progresión de la artritis reumatoide.

Palabras clave: Disbiosis; Microbiota intestinal; Artritis reumatoide.

1. Introdução

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica que afeta principalmente as articulações, causando inflamação e dor, e pode levar a danos irreversíveis se não for adequadamente controlada. Embora a etiologia exata da AR ainda não esteja completamente esclarecida, evidências crescentes sugerem que fatores genéticos, ambientais e imunológicos desempenham um papel crucial em sua patogênese. Recentemente, um campo de pesquisa promissor tem se destacado na investigação da relação entre a AR e a microbiota intestinal, o ecossistema complexo de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal.

A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na modulação da resposta imune e no desenvolvimento de doenças autoimunes. Alterações na microbiota, conhecidas como disbiose, podem levar a um desequilíbrio na homeostase imunológica, resultando em uma produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, a disbiose intestinal pode influenciar a permeabilidade intestinal, permitindo a translocação de bactérias e toxinas para a circulação sistêmica, desencadeando respostas autoimunes. É sabido que a integridade da barreira intestinal é mantida por uma interação complexa entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico do hospedeiro, desempenhando um papel crucial na regulação da permeabilidade da mucosa intestinal e na prevenção da passagem de antígenos e de toxinas para a corrente sanguínea.

Esta revisão bibliográfica se propõe a discutir de forma detalhada a conexão entre a patogênese da Artrite Reumatoide e a disbiose intestinal. A interação entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico pode desempenhar um papel significativo na patogênese da AR, influenciando a resposta inflamatória local e sistêmica. A translocação de microrganismos e seus metabólitos para as articulações pode desencadear uma resposta imune exacerbada, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias e autoanticorpos. Estudos têm demonstrado a presença de material genético de espécies bacterianas no soro e fluidos sinoviais de pacientes com AR, corroborando a hipótese de que a microbiota intestinal pode desempenhar um papel na progressão da doença. Assim, a compreensão da relação entre a AR e a microbiota intestinal pode abrir novas perspectivas terapêuticas para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com AR.

2. Metodologia

Para a realização deste estudo, foi adotada uma abordagem de revisão narrativa da literatura, a qual consiste em uma

análise crítica e interpretativa de estudos e pesquisas relevantes sobre a relação entre a Artrite Reumatoide e a microbiota intestinal. A revisão narrativa permite a síntese e a contextualização dos conhecimentos existentes sobre o tema, contribuindo para uma compreensão mais abrangente e aprofundada sobre a possível relação da patogênese da AR e a disbiose intestinal.

O suporte metodológico para a elaboração desta revisão narrativa foi fundamentado em obras e autores renomados na área de metodologia científica. Dentre os principais autores consultados e que forneceram embasamento teórico para a condução deste estudo, destacam-se Pereira et al. (2018) e Estrela (2018). Esses autores abordam de forma abrangente os conceitos e diretrizes relacionados à elaboração de revisões narrativas, fornecendo orientações metodológicas essenciais para a condução de pesquisas bibliográficas de qualidade.

A utilização dessas referências metodológicas contribuiu para a estruturação e organização da revisão narrativa, garantindo a clareza, consistência e rigor científico necessários para a apresentação dos resultados e conclusões deste estudo. A abordagem metodológica adotada buscou atender aos padrões de excelência exigidos pela comunidade acadêmica e científica, assegurando a credibilidade e a relevância dos achados apresentados.

3. Resultados e Discussão

As patologias reumatológicas são um grupo de doenças que possuem, como características gerais, condições que afetam principalmente as articulações, ossos, músculos e tecidos conjuntivos do corpo. Essas doenças podem ser classificadas em dois grandes grupos: doenças reumatológicas inflamatórias e doenças reumatológicas mecânicas que possuem características distintas. As doenças reumatológicas inflamatórias são caracterizadas por inflamação crônica das articulações ou tecidos moles circundantes. Essas doenças geralmente têm uma etiologia autoimune, na qual o sistema imunológico ataca erroneamente os tecidos do corpo, levando à inflamação. Além disso, os sintomas incluem dor articular, inchaço, rigidez matinal prolongada, fadiga, febre baixa e perda de peso. Essa inflamação pode levar à destruição das articulações e deformidades. Entretanto, as doenças reumatológicas mecânicas são caracterizadas por disfunção mecânica das articulações, ossos e tecidos moles, sem inflamação crônica subjacente. Geralmente têm uma etiologia relacionada ao desgaste, lesões traumáticas ou sobrecarga mecânica das estruturas musculoesqueléticas. Outrossim, os sintomas incluem dor articular ou dor muscular relacionada ao movimento ou atividade física, rigidez que melhora com o repouso e limitação da amplitude de movimento.

Dentre as patologias reumatológicas inflamatórias, podemos citar a artrite reumatoide (AR) a qual é uma doença autoimune crônica e sistêmica caracterizada, principalmente, pela inflamação das articulações, levando a dor, inchaço, rigidez e eventual deformidade das articulações afetadas. Ela afeta predominantemente as articulações das mãos, punhos, pés e joelhos, mas pode envolver outras articulações do corpo. A AR afeta cerca de 1% da população mundial, sendo mais comum em mulheres do que em homens e geralmente se manifesta entre 30 e 50 anos de idade, embora possa ocorrer em qualquer idade (Smolen et al., 2016).

A gênese da AR, apesar de ainda não ter sido completamente compreendida, é complexa e envolve uma resposta imunológica anormal, na qual o sistema imunológico ataca erroneamente as próprias células e tecidos saudáveis, especialmente as membranas sinoviais das articulações (Zhang et al., 2015; Liu et al., 2016; Zhang et al., 2020; Li et al., 2022). Isso leva à produção de citocinas pró-inflamatórias que contribuem para a inflamação articular e destruição do tecido. A progressão da doença pode levar a deformidades articulares, como desvios dos dedos das mãos (dedos em "fuso de carretel") e subluxações articulares, além dos sintomas extra-articulares, como nódulos reumatoide (subcutâneos), inflamação ocular, doença pulmonar intersticial e vasculite.

Curiosamente, os estudos recentes têm demonstrado uma interação significativa na composição e na diversidade da microbiota intestinal em pacientes com doenças reumatológicas inflamatórias, como na artrite reumatoide, em comparação com indivíduos saudáveis. Essas alterações estão associadas a um desequilíbrio na homeostase imunológica e à produção aumentada

de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, a disbiose intestinal pode influenciar a permeabilidade intestinal, permitindo a translocação de bactérias e toxinas para a circulação sistêmica, desencadeando respostas autoimunes.

A homeostase da barreira intestinal é controlada por comunicações bem ajustadas entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico do hospedeiro (Litvak et al., 2018). A integridade dessa barreira intestinal é mantida por um conjunto de mecanismos que envolvem diferentes tipos de células especializadas presentes no epitélio intestinal além do auxílio do microbioma intestinal, as quais desempenham funções específicas que contribuem para a proteção e regulação da permeabilidade da mucosa intestinal (Turner, 2018).

Nesse contexto, entre as células que participam dessa manutenção da barreira intestinal, podemos citar as células epiteliais intestinais, que são responsáveis pela absorção de nutrientes, secreção de muco e produção de enzimas digestivas e formam uma camada contínua que reveste a superfície do intestino, atuando como primeira linha de defesa contra agentes patogênicos e substâncias nocivas, as células caliciformes, que produzem e secretam mucinas, que formam o muco protetor que recobre a superfície do epitélio intestinal, as células de Paneth, localizadas nas criptas de Lieberkühn no intestino delgado e que produzem e secretam peptídeos antimicrobianos, como as defensinas, que ajudam a controlar a microbiota intestinal e proteger contra infecções, as células M (microfold), encontradas no tecido linfóide associado ao intestino (placas de Peyer) e que permitem a translocação de antígenos e microrganismos do lúmen intestinal para as células imunes do sistema imunológico associado ao intestino e, ainda, as células dendríticas, que atuam na captura de antígenos no lúmen intestinal e na apresentação desses antígenos às células do sistema imunológico, desencadeando respostas imunes apropriadas.

Em relação a atuação do microbioma intestinal na manutenção da homeostase intestinal, podemos citar os gêneros bacterianos *Clostridium* e *Eubacterium* na produção de butirato, que ocorre principalmente através da fermentação de fibras alimentares não digeríveis no cólon por essas bactérias anaeróbias. O butirato desempenha um papel fundamental na formação do muco intestinal, atuando como fonte de energia para as células epiteliais do cólon e promovendo a produção de mucinas, que são proteínas essenciais na formação do muco (Louis et al., 2017).

Entretanto, estudos recentes, apesar de não estarem totalmente elucidados, atestam que alterações na microbiota intestinal, chamada de disbiose intestinal, podem causar respostas autoimunes anormais. Essa disbiose pode contribuir para o aumento da produção da zonulina, a qual é uma proteína que regula a permeabilidade da junção estreita (tight junction) entre as células epiteliais do intestino. Quando há aumento dos níveis de zonulina, ocorre uma maior abertura das tight junctions, levando a um aumento da permeabilidade intestinal. Isso pode resultar em uma diminuição da integridade da barreira mucosa e favorecer a passagem de antígenos e toxinas para a corrente sanguínea, desencadeando respostas inflamatórias e contribuindo para o desenvolvimento de doenças intestinais e sistêmicas (Fasano, 2011). Além disso, esse aumento dos níveis de zonulina pode ser associado ao *Lactobacillus rhamnosus* GG, o qual é um microorganismo probiótico conhecido por estimular a produção de zonulina. Estudos demonstraram que a administração de *Lactobacillus rhamnosus* GG pode modular a expressão de zonulina e influenciar a permeabilidade intestinal (Lamprecht et al., 2012).

A redução da função da barreira mucosa e das tight junctions afeta o tráfego de bactérias e antígenos e permite que os microrganismos e os seus produtos atravessem a barreira intestinal, sendo liberados no espaço subepitelial, levando a respostas imunes. Essas respostas imunes iniciam-se através da interação de receptores Toll-like (TLR) presentes nas células apresentadoras de antígenos (APC) e padrões moleculares associados a patógenos (PAMP). Essas APC's, após a interação com os PAMP's, apresentam esse antígeno às células T, promovendo, por sua vez, a ativação e a diferenciação dessas células. As células T ativadas estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IL-1 β para eliminar o patógeno (Chiang et al., 2019; Opoku et al., 2022; Parantainen et al., 2022).

A translocação da microbiota intestinal ou dos seus metabólitos podem ainda ser encaminhados para a circulação venosa, linfática e, até mesmo, para as articulações, permitindo a exposição das células imunitárias a antígenos bacterianos,

levando à inflamação local e sistêmica. Essa migração para as articulações promovem um processo inflamatório mediado, principalmente, pelos linfócitos de perfil Th1 e Th17 que estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias excessivas e, também, estimulam as células B a produzirem autoanticorpos (Wang et al., 2019c; Fan et al., 2020a). Resposta inflamatória crônica pode levar à hiperplasia sinovial, formação de pannus e destruição de cartilagem e articulações, além de induzir os fibroblastos a produzir metaloproteínas de matriz e RANKL (receptor ativador do ligante do fator nuclear kB), que medeiam a destruição do tecido ósseo e cartilaginoso, levando ao desenvolvimento de AR.

Esse contexto pode ser associado a alguns estudos os quais demonstraram a presença de material genético de espécies bacterianas (*Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* e *Bacteroides*) ou constituintes da parede celular bacteriana observados no soro e fluidos sinoviais de pacientes com AR, elucidando essa hipótese fisiopatológica (van der Heijden et al., 2000; Reichert et al., 2013; Zhang et al., 2015; Larsen, 2017; Zhao et al., 2018; Cheng et al., 2022).

4. Conclusão

Esta revisão destaca a importância crescente da microbiota intestinal na fisiopatologia das doenças reumatológicas. Portanto, devido aos fatores apresentados, vê-se o quanto o estudo do microbioma intestinal é um campo de pesquisa promissor e complexo, com implicações significativas para a compreensão e tratamento de uma variedade de patologias. Compreender como a composição e a função da microbiota estão relacionadas ao desenvolvimento e à progressão dessas condições pode levar a novas estratégias terapêuticas para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, ainda são necessárias mais pesquisas para elucidar completamente os mecanismos envolvidos e determinar o potencial terapêutico das intervenções na microbiota.

Por conseguinte, para futuras pesquisas, sugere-se investigar mais a fundo os mecanismos específicos pelos quais certas bactérias intestinais podem desencadear respostas autoimunes na artrite reumatoide, bem como explorar estratégias terapêuticas direcionadas à modulação da microbiota intestinal para o tratamento mais eficaz dessas condições reumatológicas. Além disso, estudos longitudinais que acompanhem a evolução da microbiota ao longo do tempo em pacientes com artrite reumatoide podem fornecer informações importantes sobre a dinâmica dessa interação e suas implicações clínicas a longo prazo.

Referências

- Cheng, M., Zhao, Y., Cui, Y., Zhong, C., Zha, Y., Li, S., et al. (2022). Stage-specific roles of microbial dysbiosis and metabolic disorders in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81(12), 1669–1677. 10.1136/ard-2022-222871
- Chiang, H. I., Li, J. R., Liu, C. C., Liu, P. Y., Chen, H. H., Chen, Y. M., et al. (2019). An association of gut microbiota with different phenotypes in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Medicine*, 8(11), 1770. 10.3390/jcm8111770
- Estrela, C. (2018). *Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa*. Editora Artes Médicas.
- Fan, Z., Yang, B., Ross, R. P., Stanton, C., Shi, G., Zhao, J., et al. (2020). Protective effects of *Bifidobacterium adolescentis* on collagen-induced arthritis in rats depend on timing of administration. *Food & Function*, 11(5), 4499–4511. 10.1039/d0fo00077a
- Fasano, A. (2011). Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological Reviews*, 91(1), 151-175.
- Lamprecht, M., Bogner, S., Schippinger, G., Steinbauer, K., Fankhauser, F., Hallstroem, S., et al. (2012). Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 9(1), 45.
- Larsen, J. M. (2017). The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology*, 151(4), 363–374. 10.1111/imm.12760
- Li, H., Yu, L., Zhang, X., Shang, J., & Duan, X. (2022). Exploring the molecular mechanisms and shared gene signatures between rheumatoid arthritis and diffuse large B-cell lymphoma. *Frontiers in Immunology*, 13. 10.3389/fimmu.2022.1036239
- Litvak, Y., Byndloss, M. X., & Baumler, A. J. (2018). Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota. *Science*, 362(6418), eaat9076. 10.1126/science.aat9076
- Liu, X., Zeng, B., Zhang, J., Li, W., Mou, F., Wang, H., et al. (2016). Role of the gut microbiome in modulating arthritis progression in mice. *Scientific Reports*, 6, 30594. 10.1038/srep30594

- Louis, P., & Flint, H. J. (2017). Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*, 19(1), 29-41.
- Opoku, Y. K., Asare, K. K., Gharthey-Quansah, G., Afrifa, J., Bentsi-Enchill, F., Ofori, E. G., et al. (2022). Intestinal microbiome-rheumatoid arthritis crosstalk: The therapeutic role of probiotics. *Frontiers in Microbiology*, 13. 10.3389/fmicb.2022.996031
- Parantainen, J., Barreto, G., Koivuniemi, R., Kautiainen, H., Nordstrom, D., Moilanen, E., et al. (2022). The biological activity of serum bacterial lipopolysaccharides associates with disease activity and likelihood of achieving remission in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 24(1), 256. 10.1186/s13075-022-02946-z
- Pereira, A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM.
- Reichert, S., Haffner, M., Keysser, G., Schafer, C., Stein, J. M., Schaller, H. G., et al. (2013). Detection of oral bacterial DNA in synovial fluid. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(6), 591-598. 10.1111/jcpe.12102
- Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 388(10055), 2023-2038.
- Turner, J. R. (2009). Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 9(11), 799-809.
- Van der Heijden, I. M., Wilbrink, B., Tchetverikov, I., Schrijver, I. A., Schouls, L. M., Hazenberg, M. P., et al. (2000). Presence of bacterial DNA and bacterial peptidoglycans in joints of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides. *Arthritis & Rheumatism*, 43(3), 593-598. 10.1002/1529-0131(200003)43:3<593::AID-ANR16>3.0.CO;2-1
- Wang, X., Yang, C., Xu, F., Qi, L., Wang, J., & Yang, P. (2019). Imbalance of circulating Tfr/Tfh ratio in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Medicine*, 19(1), 55-64. 10.1007/s10238-018-0530-5
- Zhang, X., Chen, B. D., Zhao, L. D., & Li, H. (2020). The gut microbiota: Emerging evidence in autoimmune diseases. *Trends in Molecular Medicine*, 26(9), 862-873. 10.1016/j.molmed.2020.04.001
- Zhang, X., Zhang, D., Jia, H., Feng, Q., Wang, D., Liang, D., et al. (2015). The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nature Medicine*, 21(8), 895-905. 10.1038/nm.3914
- Zhao, Y., Chen, B., Li, S., Yang, L., Zhu, D., Wang, Y., et al. (2018). Detection and characterization of bacterial nucleic acids in culture-negative synovial tissue and fluid samples from rheumatoid arthritis or osteoarthritis patients. *Scientific Reports*, 8(1), 14305. 10.1038/s41598-018-32675-w