



A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NO DESENVOLVIMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Introdução: O Lúpus eritematoso sistêmico (LES), primeira doença autoimune a ser descoberta, é uma enfermidade inflamatória de caráter crônico, com capacidade de afetar múltiplos órgãos e tecidos. Sabe-se que fatores hormonais, genéticos e ambientais participam do seu desenvolvimento, sendo um deles a microbiota intestinal, ecossistema bacteriano presente no trato gastrointestinal. Utilizou-se como parâmetro a razão populacional entre as bactérias dos filos Firmicutes e Bacteroidetes, pois esses dois juntos equivalem a cerca de 90% de toda a microbiota intestinal, representando, de maneira mais assertiva, o que ocorre caso haja alterações na microbiota. **Objetivos:** Avaliar a forma como a disbiose intestinal pode influenciar na sintomatologia e no desenvolvimento do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). **Metodologia:** Para a realização deste estudo foi utilizado a metodologia PRISMA, uma sequência de passos que poderão verificar a relevância de fatores como título, objetivos, métodos e resultados de modo a delimitar e permitir uma observação mais detalhada. Para isso, foram utilizadas as plataformas de busca PUBMED, Science Direct e BVS, com a utilização dos descritores: “Lúpus Eritematoso Sistêmico”, “Microbiota intestinal”, “Imunologia” e o booleano utilizado foi “AND”. **Resultados:** Foi evidenciado, então, que as alterações sofridas pela microbiota intestinal e seus metabólitos causam interferência no desenvolvimento da doença, havendo lesões na mucosa intestinal, que ocasionarão uma translocação de parte dessas bactérias para o meio fora do TGI, desencadeando resposta inflamatória que atacará as células próprias do indivíduo. **Conclusão:** Foi concluído, a partir dos artigos selecionados, que os pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico possuem uma microbiota intestinal com menor diversidade bacteriana em comparação a pacientes saudáveis, e podem ter alterações do quadro clínico justamente em consequência de disbioses intestinais. No entanto, também é importante ressaltar que há poucos estudos que esclareçam a fisiopatologia da doença, sendo importante a promoção de mais pesquisas para obter uma ideia mais consolidada.

Palavras-chave: “Lúpus Eritematoso Sistêmico”; “Microbiota intestinal”; “Imunologia”; “Autoimune”; “Microbiologia”.

1 INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune, que apresenta alguns sintomas gerais como a febre, emagrecimento, perda de apetite, fraqueza e desânimo, além de sintomas específicos orgânicos, como dor nas articulações, manchas na pele, inflamação da pleura, hipertensão e problemas nos rins (GERGES, 2021). A doença ocorre mais em mulheres, entre 20 e 45 anos, e estima-se que no Brasil, 1 em cada 1.700 mulheres tem lúpus, sendo uma enfermidade relevante. Apesar de a etiologia do Lúpus não ser conhecida completamente, sabe-se que fatores genéticos, hormonais e ambientais participam do seu desenvolvimento. O principal tipo de células imunes associadas com a patogênese do LES são células T, células B e células dendríticas.

A microbiota intestinal é o conjunto de microrganismos que povoam o trato gastrointestinal humano, como vírus, fungos e bactérias. Esses microrganismos têm diversas funções, como a metabolização de nutrientes, minerais, fitoquímicos e fortalecem o sistema imunológico pelo controle da proliferação das bactérias patogênicas. A alteração da microbiota intestinal, conhecida como disbiose, reflete em impactos na saúde do indivíduo com Lúpus Eritematoso Sistêmico, já que essa alteração desregula a produção de células T pró inflamatórias e anti-inflamatórias (OGUNRINDE, 2019). Um fator muito importante que geralmente é analisado é a taxa Firmicutes/Bacteroidetes, que se trata da razão entre esses dois filos de bactérias, os quais representam cerca de 90% de todos os microrganismos da microbiota, com representantes como *Lactobacillus* e *Streptococcus*.

Portanto, objetiva-se, através desse estudo, avaliar a influência da disbiose intestinal na sintomatologia e no desenvolvimento do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

2 MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização da presente revisão sistemática, foi empregada a metodologia PRISMA. Foram utilizadas as bases de dados das plataformas de buscas PUBMED, Science Direct e BVS. Os descritores escolhidos pelo MESH foram: “Lúpus Eritematoso Sistêmico”, “Microbiota intestinal” e “Imunologia”. O booleano utilizado foi “AND”. Foram incluídos artigos em inglês, dos tipos ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados e ensaios de caso-controle, realizados nos últimos 5 anos. Foram excluídos os estudos com metodologias incoerentes; do tipo revisões sistemáticas; ensaios clínicos em animais e estudos em pacientes com outras doenças associadas. Ao fim da triagem rigorosa, 7 artigos foram selecionados para o desenvolvimento da revisão sistemática.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

É válido analisar, primeiramente, que quatro dos artigos utilizados nesta revisão destacaram uma razão populacional entre as bactérias dos filos Firmicutes e Bacteroidetes reduzida, estando os pacientes desses estudos em tratamento com Hidroxicloroquina isolada, glicocorticoides ou com a combinação Hidroxicloroquina e Prednisona. Além disso, um dos artigos destaca uma redução da relação Firmicutes e Bacteroidetes, mas não especifica se há ou não tratamento associado. Por outro lado, em outros dois artigos, pacientes que adotaram o tratamento com imunossuppressores não especificados ou Hidroxicloroquina, Rituximabe e Tacrolimos não apresentaram alteração na relação populacional entre os filos Firmicutes e Bacteroidetes. Por fim, em um dos artigos analisados, pacientes que utilizaram Fruto-oligossacarídeos como tratamento, resultaram no aumento da razão entre Firmicutes e Bacteroidetes, quando comparados a pacientes com Lúpus eritematoso sistêmico.

Além disso, os artigos destacaram a variação do perfil bacteriano da microbiota dos pacientes. Nesse contexto, sobre o quantitativo populacional: o gênero *Lactobacillus* reduziu quando os pacientes não tiveram um tratamento identificado associado; o gênero *Streptococcus* aumentou nos pacientes que utilizaram os glicocorticóides como tratamento; o filo Proteobacteria aumentou quando utilizou-se a Hidroxicloroquina; o gênero *Paenibacillus* diminuiu quando utilizou-se imunossuppressores; o gênero Firmicutes reduziu com o uso de Hidroxicloroquina e Prednisona; com o uso de Fruto-oligossacarídeos, houve a redução do filo Proteobacteria e o aumento do filo Actinobacteria; o filo Proteobacteria aumentou com a utilização de Hidroxicloroquina, Rituximabe e Tacrolimos.

Quadro 1: comparação entre os estudos clínicos selecionados.

ARTIGOS VERIFICADOS	RELAÇÃO FIRMICUTES/BACTEROIDETES (FB)*	VARIAÇÃO DO PERFIL BACTERIANO	TRATAMENTO ASSOCIADO	PACIENTES
GERGES, ESMAEL. et al. (2021)	Reduzida	Lactobacillus ↓	X	20
GUO, WANG. et al. (2020)	Reduzida (46%)	Streptococcus ↑	Glicocorticoide (54%)	37
MEULEN, HARMSSEN. et al. (2019)	Reduzida	Proteobacteria ↑	Hidroxicloroquina	30
OGUNRINDE, ZHOU. et al. (2019)	Inalterada	Paenibacillus ↓	Imunossupressores	21
TOUMI, GOUTORBE. et al. (2022)	Reduzida	Tenericutes ↓	Hidroxicloroquina e prednisona	16
WIDHANI, DJAUZI. et al. (2022)	Aumentada (46%) **	Actinobacteria ↑ Proteobacteria ↓	Fruto-oligosacarídeos (46%)	46
YAIGOUB, FATH. et al. (2022)	Inalterada	Proteobacteria ↑	Hidroxicloroquina, rituximabe e tacrolimos	14

Legenda: *em pacientes saudáveis

**em comparação a pacientes com LES sem suplementação simbiótica

X: sem informações

As alterações da microbiota intestinal e seus metabólitos interferem no curso da doença; dessa maneira, haverá formação de lesões decorrentes desse desbalanço na mucosa intestinal, fazendo com que parte dessas bactérias atuem fora do seu nicho. Sabe-se que essas bactérias são fundamentais para o pleno funcionamento do organismo humano, entretanto, isso só se dá se estiverem atuando no intestino, já que, ao atuarem fora dos seus nichos, acabam por ativar uma resposta imunológica que, nos artigos revisados, ocorre em pacientes que já possuem sistema imune comprometido. Isso corrobora para uma “relação cruzada” entre o sistema imune autoativado pela LES e o sistema imune ativado decorrente da ação bacteriana, tanto em relação às lesões no trato intestinal, quanto em relação a ativação do sistema imune.

Ademais, por aumentar a permeabilidade das células intestinais, essa disbiose aumenta a possibilidade de “translocação” das enterobactérias, facilitando a atuação desses procariontes em nichos dos quais não fazem parte. Assim, devido a uma imunidade direcionada às próprias células, pacientes com LES acabam sendo mais expostos a agentes invasores e às próprias enterobactérias quando sofrem translocação.

Outros fatores se somam e alteram a relação F/B de maneira positiva ou negativa. Em um dos artigos (GUO, 2020) há, de acordo com os autores, indícios de que a utilização de corticosteroides, por exemplo, atua aproximando a F/B de pessoas doentes com os parâmetros normais das pessoas saudáveis. Além disso, tem-se que os *Lactobacillus* estão relacionados com o diagnóstico e prevenção da LES (VAN DER MEULEN, 2019).

Vale salientar que, além dos dados destacados nos artigos, a revisão dos artigos demonstra que uma das principais limitações dos artigos se refere, principalmente, ao espaço amostral, dado que a quantidade de pacientes avaliados pode ser considerada baixa.

4 CONCLUSÃO

Através dos dados coletados, conclui-se que os pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico possuem uma microbiota intestinal menos diversa que pacientes saudáveis e podem

ter o seu quadro clínico alterado em consequência de disbioses intestinais. Além disso, sabe-se que o papel da microbiota nas variações das manifestações clínicas do Lúpus eritematoso sistêmico está relacionado com a translocação dos nichos bacterianos, que desencadeiam respostas inflamatórias sistêmicas, assim como redução de bactérias que inibem a proliferação exacerbada de patógenos, como as do gênero *Lactobacillus*. Entretanto, é reconhecido, em todos os estudos, que existem mecanismos ainda não esclarecidos na fisiopatologia do Lúpus e na sua relação com a microbiota, sendo necessários mais ensaios e estudos nessa área, os quais serão importantes no manejo clínico de ações terapêuticas que poderão dirimir as manifestações clínicas desencadeadas pelo desenvolvimento da doença.

REFERÊNCIAS

- GERGES, Marian A. et al. Altered Profile of Fecal Microbiota in Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus Egyptian Patients. **International journal of microbiology**, v. 2021, 2021.
- GUO, Mengchen et al. Alteration in gut microbiota is associated with dysregulation of cytokines and glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus. **Gut microbes**, v. 11, 2020.
- HASNAA, Yaigoub. et al. Bidirectional crosstalk between dysbiotic gut microbiota and systemic lupus erythematosus: What is new in therapeutic approaches?. **Clinical Immunology**, v. 244, 2022.
- OGUNRINDE, Elizabeth et al. A Link Between Plasma Microbial Translocation, Microbiome, and Autoantibody Development in First-Degree Relatives of Systemic Lupus Erythematosus Patients. **Arthritis & rheumatology**, v. 71, 2019.
- TOUMI, Eya et al. Gut microbiota in systemic lupus erythematosus patients and lupus mouse model: a cross species comparative analysis for biomarker discovery. **Frontiers in immunology**, v. 13, 2022.
- VAN DER MEULEN, Taco A. et al. Shared gut, but distinct oral microbiota composition in primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. **Journal of autoimmunity**, v. 97, 2019.
- WIDHANI, Alvina. et al. Changes in Gut Microbiota and Systemic Inflammation after Synbiotic Supplementation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Cells**, v.11, 2022.