

## RELAÇÃO ENTRE DISBIOSE INTESTINAL E O DESENCADEAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

### RELATIONSHIP OF INTESTINAL DYSBIOSIS AND THE TRIGGER OF RHEUMATOID ARTHRITIS: A LITERATURE REVIEW

Ana Cecília Lopes<sup>1</sup>; Daniela Yumi Aoto<sup>1</sup>; Fernanda Toaldo<sup>1\*</sup>; Geovana Siqueira Zamban<sup>1</sup>; Luísa Pancote Grando<sup>1</sup>; Lybna Priss Luiz de Souza<sup>1</sup>; Márjora Hayla Bresciani<sup>1</sup>; Rafael Michel de Macedo<sup>1</sup>; Samantha Funayama de Britto<sup>1</sup>; Thayna Cassula<sup>1</sup>; Altair Rogério Ambrósio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Positivo, Campus Ecoville, Curitiba, Paraná, Brasil

\*Autor correspondente: Avenida Manoel Ribas, 8501, casa 160, Santa Felicidade, CEP 82400-000, Curitiba. Telefone: (41) 991215514. E-mail: farm.fernandat@gmail.com

#### RESUMO

O entendimento da relação entre disbiose intestinal e artrite reumatoide (AR) pode abrir novas perspectivas no tratamento dessa doença autoimune. Por meio de uma revisão de literatura, buscaram-se evidências que correlacionam disbiose intestinal e o desencadeamento da AR. Foi realizada uma busca nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e Embase entre os anos 2020/2023, em português e inglês, com os seguintes descritores: *rheumatoid arthritis*, *dysbiosis* e *gut microbiota*. Com o intuito de direcionar a busca, foi utilizada a metodologia PICOT, onde: P=pessoas com AR; I=análise de microbiota intestinal com disbiose; C=análise de microbiota intestinal saudável; O=análise laboratorial; T=revisão de literatura. Observou-se que a disbiose intestinal causa alteração imunológica local e sistêmica e alteração na resistência do epitélio intestinal à passagem de antígenos. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos são os seguintes: A) Dano da integridade da barreira intestinal, provocado pela bactéria *Collinsella aerofaciens* (*C. aerofaciens*) em 1º estágio da AR; B) Diminuição do metabolismo de glicosaminoglicanos; perda óssea; aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias, provocado pelas bactérias *Escherichia coli* (*E. coli*), *Bacteroides uniformis* (*B. uniformis*), *Bifidobacterium dentium* (*B. dentium*), *Veillonella parvula* (*V. parvula*) e *Bacteroides plebeius* (*B. plebeius*) em 2º e 3º estágios; C) No 4º estágio ocorre, além das alterações de 2º e 3º estágios, o mimetismo celular provocado pelas bactérias *Eggerthella lenta* (*E. lenta*), *Bifidobacterium longum* (*B. longum*), *B. dentium*, *B. plebeius* e *Prevotella copri* (*P. copri*). Cuidar da microbiota intestinal de pacientes com AR pode ser um diferencial no adequado manejo dessa doença crônica.

**Palavras-chave:** Artrite reumatoide; Disbiose; Microbiota intestinal.

#### ABSTRACT

The comprehension of the correlation between intestinal dysbiosis and rheumatoid arthritis (RA) could introduce new perspectives in the treatment of this autoimmune disease. Through a literature review, evidence correlating intestinal dysbiosis with the triggering of RA was sought. A review was carried out through a search in the MEDLINE/PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) and Embase databases between 2020/2023, in Portuguese and English, using the keywords: *rheumatoid arthritis*, *dysbiosis* and *gut microbiota*. To guide the research, the PICOT

methodology was employed, where: P=individuals with RA; I=analysis of intestinal microbiota with dysbiosis; C=analysis of healthy intestinal microbiota; O=laboratory analysis; T=literature review. It was observed that intestinal dysbiosis causes local and systemic immunological alterations and changes in the intestinal epithelium's resistance to the passage of antigens. The pathophysiological mechanisms are: A) Damage to the intestinal barrier integrity caused by the bacterium *Collinsella aerofaciens* (*C. aerofaciens*) in the stage I of RA; B) Decreased metabolism of glycosaminoglycans, bone loss, increase of pro-inflammatory cytokines caused by bacteria such as *Escherichia coli* (*E. coli*), *Bacteroides uniformis* (*B. uniformis*), *Bifidobacterium dentium* (*B. dentium*), *Veillonella parvula* (*V. parvula*), and *Bacteroides plebeius* (*B. plebeius*) in the stages II e III; C) In the stage IV, in addition to changes from the stages II and III, there is cellular mimicry provoked by bacteria including *Eggerthella lenta* (*E. lenta*), *Bifidobacterium longum* (*B. longum*), *B. dentium*, *B. plebeius*, and *Prevotella copri* (*P. copri*). Managing the intestinal microbiota of patients with RA may be differential in the adequate management of this disease.

**Keywords:** RHEUMATOID ARTHRITIS; DYSBIOSIS; GUT MICROBIOTA.

## INTRODUÇÃO

A população mais considerável de bactérias do corpo humano está situada no trato gastrointestinal (TGI) humano. Essa microbiota começa a ser formada desde o nascimento do indivíduo e em cada um pode apresentar características ímpares, sendo assim, diferentes organismos vivendo em equilíbrio. A microbiota desempenha diversos papéis fundamentais para preservar a saúde humana, porém atua principalmente mantendo a homeostase do sistema imunológico do hospedeiro. Quando ocorre um desequilíbrio nessa microbiota, denomina-se como disbiose, processo que pode desencadear diversas reações que impactam negativamente a saúde do sujeito. (LI & WANG, 2021)

Tendo em vista que a imunidade do TGI é extraordinariamente ajustada, faz-se necessário que o organismo não crie respostas inflamatórias contra os microrganismos comensais não patológicos que habitam no lúmen intestinal. Porém, há também microrganismos patogênicos no TGI e, para que não ocorra a proliferação desenfreada dessas bactérias causadoras de doenças, a competição entre as bactérias patológicas e não patológicas tem um papel importante. Os microrganismos não patogênicos incentivam a produção de moléculas antimicrobianas e de anticorpos pelas células do intestino, originando uma resistência maior contra os agentes patogênicos. (ZHAO et al., 2022)

Podemos apontar também, em relação à imunidade adaptativa intestinal, o equilíbrio entre células T auxiliares (Th17), que avivam respostas inflamatórias, e células T reguladoras (Tregs), que inibem a ativação de vias inflamatórias. Mudanças envolvendo essa relação causam um distúrbio no sistema imunológico, logo estão altamente relacionadas com doenças autoimunes. Essas células estão demasiadamente concentradas na mucosa intestinal e nas placas de Peyer. A microbiota regula e estimula essa concentração celular. (ZHAO et al., 2022)

Destaca-se, ainda, que a presença dessas espécies que recrutam células Th17 diminui a resistência a patógenos no intestino, mas pode aumentar a suscetibilidade a doenças autoimunes em outras regiões do corpo. A disbiose pode provocar a proliferação anormal de algumas espécies de microrganismos. Dessa maneira, há uma intermissão na homeostase celular do sistema imunológico do intestino que pode propiciar respostas inflamatórias sistêmicas (em decorrência da infecção) ou

estimular disfunções imunológicas em outros locais do corpo (como alergias e doenças autoimunes). (ZHAO et al., 2022)

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune de característica inflamatória e desconhecida etiologia, determinada por uma poliartrite periférica que resulta na deformidade de articulações por desgaste ósseo e de cartilagem, reduzindo a movimentação e sendo capaz de se prolongar por anos ou pelo resto da vida do paciente, podendo acarretar sequelas (ATTUR, 2022). Atinge aproximadamente 0,5% a 1% da população mundial, com taxa de incidência de 2 a 3 vezes maior em mulheres acima de 40 anos. (NAGAYOSHI, 2018)

A população brasileira acometida pela AR é cerca de 1%, tendo em vista que a maior parte dos pacientes manifestam um quadro clínico oscilante, com intervalos de melhora e de agravamento dos sintomas e do quadro inflamatório. Ademais a AR é um notável problema de saúde pública, visto que muitos pacientes se afastam de seu exercício laboral nos anos mais produtivos de sua vida, reduzindo a expansão econômica e profissional. (LIMA, 2023)

Para se diagnosticar a AR, é necessário associar os sintomas e sinais clínicos a achados laboratoriais e radiográficos. Essa doença pode ser dividida conforme a sua gravidade: leve, moderada ou grave. O diagnóstico prévio e o imediato começo do tratamento são essenciais para o manejo adequado da atividade da AR, prevenindo, assim, a lesão irreversível e a inaptidão da função articular. (ATTUR, 2022)

A terapêutica da AR varia de acordo com o estágio da doença, sua atividade e sua gravidade, devendo ser mais agressiva quanto maior a gravidade da doença. Os principais objetivos do tratamento incluem prevenção e controle da lesão articular, prevenção da perda de função, diminuição da dor e melhora da qualidade de vida. Para tal, podem ser utilizados imunossupressores, analgésicos e anti-inflamatórios, além da realização de fisioterapia e atividade física. (KÜÇÜKDEVECİ, 2019)

O entendimento da relação entre disbiose intestinal e AR pode abrir novas perspectivas para tratamento e manejo dessa doença autoimune complexa. Assim, surge o objetivo deste trabalho, que é, por meio de uma revisão de literatura, buscar evidências que sugiram uma correlação entre a disbiose intestinal e o desencadeamento da AR, explorando os mecanismos biológicos envolvidos e as implicações clínicas deste achado.

## MATERIAL E MÉTODO

Para a presente revisão, realizou-se uma busca nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e Embase entre os anos 2020 e 2023, nos idiomas português e inglês. Foram usados os seguintes descritores para a busca dos artigos: *rheumatoid arthritis*, *dysbiosis* e *gut microbiota*, agrupados dois a dois de formas distintas. A busca foi feita utilizando os descritores associados ao conector booleano AND. Com o intuito de direcionar a busca, foi utilizada a metodologia PICOT, com as seguintes abordagens: P = pessoas com AR; I = análise de microbiota intestinal com disbiose; C = análise de microbiota intestinal saudável; O = análise laboratorial; T = revisão de literatura.

Os títulos e resumos de todos os estudos identificados pela busca em plataformas eletrônicas foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: artigos de ensaios clínicos, estudos observacionais, estudos clínicos randomizados, revisões, revisões sistemáticas e metanálises que avaliaram a composição da microbiota intestinal em humanos adultos com AR. Todos os trabalhos elegíveis para a realização deste estudo foram agrupados em um banco de dados no Microsoft Excel

com seus respectivos DOI com auxílio da ferramenta *Python*. Após o agrupamento, foram excluídos os artigos com DOI duplicados, títulos aos quais não havia DOI instituído, títulos com conteúdo completo indisponíveis, artigos que focam no tratamento da doença, artigos que avaliaram microbiota oral, artigos com ausência de análise laboratorial de AR, além de trabalhos experimentais envolvendo animais e *in vitro*, bem como aqueles que não avaliaram a microbiota intestinal dos pacientes com AR, a partir da leitura de seus *abstracts*. Para melhorar a qualidade do relato das revisões bibliográficas e das meta-análises, foi utilizada a recomendação PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*).

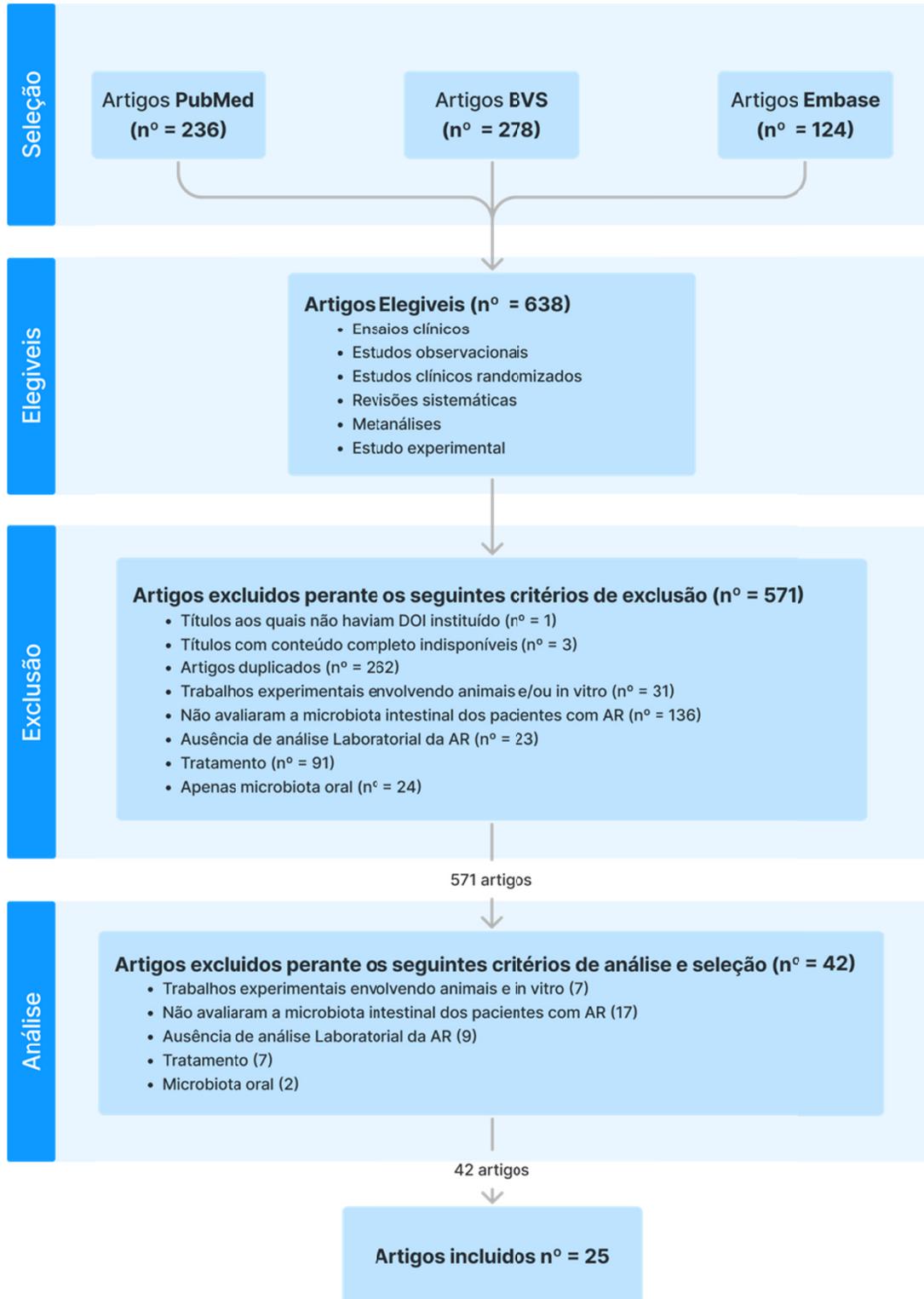
Os artigos que cumpriram os critérios de inclusão foram lidos na íntegra para responder o objetivo do trabalho. Além disso, outras referências foram incluídas na presente revisão para contextualização e enriquecimento da discussão.

## RESULTADOS

Com base nos descritores de busca, foram selecionados para a realização deste estudo 638 trabalhos. Desses, 25 (3,9%) títulos foram elegíveis para esta revisão de literatura (Figura 01).

Entre os trabalhos elegíveis para análise foram encontrados 12 revisões, 9 estudos clínicos transversais, 2 estudos observacionais, 1 caso de controle e 1 revisão sistemática com metanálise. A Figura 01 apresenta o desenho de estudo e suas fases. A Tabela 01 apresenta os autores, DOI, título do trabalho, objetivo, tipo de estudo, número de pacientes incluídos e conclusão.

Figura 01 - Desenho do estudo.



Fonte: Autores, 2023.

**Tabela 01** - Artigos incluídos que compõem a revisão.

Autores / Ano	DOI	Título	Objetivo	Tipo de estudo	N	Conclusão
Li,M.;Wang,F. (2021)	10.1155/2021/8167283	<i>Role of Intestinal Microbiota on Gut Homeostasis and Rheumatoid Arthritis</i>	Examinar os estudos que conectam a disbiose intestinal com as vias autoimunes implicadas na patogênese da AR.	Revisão	0	Várias disbioses foram documentadas na microbiota de pacientes com AR em comparação com controles saudáveis. Existe uma necessidade de uma avaliação mais quantitativa do microbioma.
Attur, M; Scher, JU; Abramson,SB; Attur,M. (2022)	10.3390/cells11152436	<i>Role of Intestinal Dysbiosis and Nutrition in Rheumatoid Arthritis</i>	Resumir o conhecimento atual sobre a disbiose intestinal, papel dos fatores nutricionais e suas implicações na patogênese da AR.	Revisão	0	As evidências clínicas precisam ser traduzidas na prática, utilizando matrizes consistentes de prebióticos ou probióticos ou transplante de microbiota fecal para avaliar mudanças na composição da microbiota intestinal e nos resultados de saúde.
Li, Y.;Zhang, SX; Yin, XF; et al. (2021)	10.1155/2021/6665563	<i>The Gut Microbiota and Its Relevance to Peripheral Lymphocyte Subpopulations and Cytokines in Patients with Rheumatoid Arthritis</i>	Explorar as características do microbioma intestinal e as associações entre subpopulações de bactérias e linfócitos, bem como citocinas em pacientes com AR.	Estudo observacional	205 portadores de AR e 199 controles saudáveis.	O microbioma intestinal dos pacientes com AR era claramente diferente daquele dos HCs. Comunidades anormais de bactérias estão associadas aos níveis alterados de subpopulação de linfócitos e citocinas, o que pode ser uma das patogêneses da AR.
Dagar, S; Singh J;Saini,A; et al. (2022)	103389/f20221044673	<i>Gut bacteriome, mycobiome and virome alterations in rheumatoid arthritis</i>	Discutir disbiose intestinal com ênfase no bacterioma, microbioma e viroma na AR e como esses componentes atuam na fisiopatologia + modulação da microbiota.	Revisão	0	A maioria dos estudos demonstrou associação da doença com alteração da composição microbiana. No entanto, é necessária uma compreensão mais profunda dessa relação e das vias de mecanismo que a influenciam.
Reyes-Castillo, Z; Valdés-Miramontes,E;Llamas Covarrubias, M; Muñoz Valle,JF. (2020).	10.1007/s10238-020-00647-y	<i>Troublesome friends within us: the role of gut microbes on rheumatoid arthritis etiopathogenesis and its clinical and therapeutic relevance</i>	Analisar evidências clínicas e moleculares recentes que ligam a microbiota intestinal à etiopatogenia da AR.	Revisão	0	As evidências sobre o papel da microbiota intestinal na AR estão aumentando constantemente e têm levado a uma melhor compreensão da etiopatogenia da doença.
Wang, Y.; Wei,J; Zhang W; et al. (2022).	10.1016/j.ebiom.2022.104055	<i>Gut dysbiosis in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis of 92 observational studies</i>	Sintetizar as evidências acumuladas sobre a relação da microbiota intestinal com as doenças reumáticas.	Revisão sistemática e metanálise	1259 portadores de AR e 925 controles saudáveis.	Pacientes com AR, síndrome de Sjögren e LES compartilhavam as alterações da depleção do micróbio anti-inflamatório produtor de butirato (ou seja, <i>Faecali bacterium</i> ).
Tsai, Y-W;Dong, JL; Jian Y-J; et al. (2021).	10.3390/microorganisms9091930	<i>Gut Microbiota-Modulated Metabolomic Profiling Shapes the Etiology and Pathogenesis of Autoimmune Diseases</i>	Estudos do perfil microbiano intestinal na modulação da homeostase imunológica, seus papéis na etiologia/ patologia de doenças autoimunes e discutir as implicações desses achados.	Revisão	0	O desenvolvimento de doenças autoimunes está fenotipicamente associado a características moduladas pela microbiota intestinal.
Coradduzza, D; Bo,M; Congeragi, A; et al. (2023)	10.3390/microorganisms11092170	<i>Decoding the Microbiome's Influence on Rheumatoid Arthritis</i>	Compreender, com base em estudos observacionais, o papel da microbiota no desenvolvimento da AR.	Revisão	0	Foram observadas diferenças na microbiota intestinal de indivíduos saudáveis para pacientes com AR. Isso sugere que tais alterações induzem uma resposta inflamatória e degradam a integridade da barreira intestinal.
Zhao, T; Wei,Y; Zhu Y; et al. (2022).	10.3389/fimmu.2022.1007165	<i>Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities</i>	Discutir o papel da microbiota intestinal na patogênese da AR, resumir o valor diagnóstico dos biomarcadores baseados em micróbios intestinais e descrever influências entre a microbiota intestinal e alguns medicamentos usados para tratar a AR.	Revisão	0	A desregulação da microbiota intestinal está associada à tolerância imunológica desregulada e ao desenvolvimento de AR.

continua

continuação

Autores / Ano	DOI	Título	Objetivo	Tipo de estudo	N	Conclusão
Chang, S; Choi, Y. (2023)	10.3389/fcimb.2023.1157918	<i>Gut dysbiosis in autoimmune diseases: Association with mortality</i>	Revisão que analisa 4 doenças autoimunes, entre elas AR, e investiga bactérias alteradas da microbiota.	Revisão	0	Sugere que a disbiose intestinal em doenças autoimunes pode estar relacionada à falha do sistema imunológico intestinal em manter a homeostase.
Iljazovic,A; Amend L; Galvez EJ; et al. (2021).	10.1016/j.ijmm.2021.151472	<i>Modulation of inflammatory responses by gastrointestinal Prevotella spp. – From associations to functional studies</i>	Discutir a associação da <i>Prevotella spp.</i> com distúrbios inflamatórios (incluindo AR).	Revisão	0	A revisão aborda dois estudos que relacionam o aumento de espécies de <i>Prevotella spp.</i> na microbiota de pacientes japoneses com AR e outro feito pelo TwinsUK cohort. Foram observadas principalmente <i>P. copri</i> . A revisão também comenta sobre outros dois estudos feitos em pacientes chineses e americanos que não observaram associações entre a abundância de <i>Prevotella spp.</i> e pacientes com AR quando comparados com pessoas saudáveis. Os autores deixam claro que todos esses estudos foram feitos com um número baixo de participantes (14 a 94).
Chu, X; Cao NW;Zhou ,Hy; et al. (2020).	10.1093/rheumatology/keaa835	<i>The oral and gut microbiome in rheumatoid arthritis patients: a systematic review</i>	Descrever a possível associação entre a AR e o microbioma da cavidade oral e do intestino.	Revisão	0	A relação entre o microbioma e a AR foi encontrada.
Lin, L; Zang,K; Xiong,Q; et al. (2023)	10.1016/j.jaut.2023.103001	<i>Gut microbiota in pre-clinical rheumatoid arthritis: From pathogenesis to preventing progression</i>	Resumir estudos atuais que incluem a patogênese da microbiota intestinal na progressão da AR e terapêuticas promissoras.	Revisão	0	A disbiose da microbiota intestinal ocorre na fase pré-clínica da AR e está intimamente relacionada ao início da artrite.
Kishikawa, T; Maeda Y; Nii,T. (2020).	10.1136/annrheumdis-2019-215743	<i>Metagenome-wide association study of gut microbiome revealed novel a etiology of rheumatoid arthritis in the Japanese population</i>	Compreender como o microbioma intestinal influencia a patologia da AR por meio de uma extensa investigação chamada Estudo de Associação Metagenômica em Larga Escala.	Caso controle filogênico associado à alta prevalência de <i>Prevotella</i> .	82 portadores de AR e 42 controles saudáveis.	Foram observadas ligações entre a microbiota, o genótipo e a patologia da AR, contribuindo, assim, para o entendimento da AR.
Wells,PM; Adebayo AS; Bowyer RCE et (2020).	10.1016/S2665-9913(20)30064-3	<i>Associations between gut microbiota and genetic risk for rheumatoid arthritis in the absence of disease: a cross-sectional study</i>	Analisar a microbiota de indivíduos saudáveis que possuem alelos de risco para AR e se há relação com a doença.	Estudo clínico transversal	2686 portadores de AR e 1650 controles saudáveis.	<i>Prevotella spp</i> na microbiota intestinal estão associados ao genótipo de AR mesmo antes do desenvolvimento da doença. Esses achados sugerem uma ligação entre o perfil microbiota e o genótipo do hospedeiro antes do início da AR.
Guo, R; Li, S; Zhang Yu; et al., (2022).	10.1128/spectrum.00348-22	<i>Dysbiotic Oral and Gut Viromes in Untreated and Treated Rheumatoid Arthritis Patients</i>	Caracterizar a população viral em comunidades orais e intestinais humanas e avaliar a perturbação potencial desses viromas em pacientes com AR não tratados e tratados.	Estudo clínico transversal	164 portadores de AR e 102 controles saudáveis.	A perturbação da composição viral e a rede de correlação de micróbios e índices clínicos associados à AR podem estar envolvidas na patogenicidade da AR.
Cheng, M; Zhao,Y; Cui,Y; et al. (2022).	10.1136/ard-2022-222871	<i>Stage-specific roles of microbial dysbiosis and metabolic disorders in rheumatoid arthritis</i>	Investigar os perfis e papéis específicos do estágio da disbiose microbiana e dos distúrbios metabólicos na AR baseados em estágios do eixo intestino-artrose na patogênese da AR.	Estudo clínico transversal	122 participantes, 76 portadores de AR, 19 portadores de osteoartrite e 27 controles saudáveis.	Este estudo demonstra os papéis microbianos e metabólicos na patogênese da AR em seus 4 estágios sucessivos. Essa nova visão na compreensão do eixo intestino-artrose com base em uma perspectiva de estágios da doença abre novos caminhos para o prognóstico e a terapia da AR.

continua

continuação

Autores / Ano	DOI	Título	Objetivo	Tipo de estudo	N	Conclusão
Ruiz-Limón, P; Mena Vázquez, N; Moreno-Indias, I; (2022).	10.1016/j.biopha.2022.113518	<i>Collinsella</i> is associated with cumulative inflammatory burden in an established rheumatoid arthritis cohort	Investigar se há relação entre disbiose intestinal de acordo com a atividade da doença e a carga inflamatória cumulativa da AR.	Estudo observacional	110 portadores de AR e 110 controles saudáveis.	A composição da microbiota intestinal variou entre pacientes com AR em atividade moderada/alta, aqueles em remissão/baixa atividade e indivíduos saudáveis. A presença do gênero <i>Collinsella</i> spp., juntamente com fatores como idade, obesidade e função física, correlacionou-se com a carga inflamatória na AR.
Alpizar-Rodríguez, D.; Finckh, A; Gilbert, B.(2020).	10.3390/nu13010096	<i>The Role of Nutritional Factors and Intestinal Microbiota in Rheumatoid Arthritis Development</i>	Analisar a influência da alimentação e da microbiota intestinal no desenvolvimento da AR e examinar as informações disponíveis acerca do papel desempenhado pela microbiota intestinal nesse processo.	Revisão	585 portadores de AR e 273 controles saudáveis.	Demonstra que o uso de ômega-3 e o consumo moderado de álcool podem ter um efeito protetor no desenvolvimento da AR. Além disso, a microbiota e o equilíbrio da barreira intestinal podem ser a ligação crucial entre vários elementos nutricionais e o surgimento da AR. A possibilidade de modificar a microbiota por meio de intervenções alimentares, com ênfase na aprimoração da função da barreira intestinal, pode desempenhar um papel essencial nas futuras estratégias nutricionais voltadas para a prevenção.
Guan,Y; Zhang Y; Zhu Y; Wang Y (2023)	10.1038/s41598-023-36833-7	<i>CXCL10 as a shared specific marker in rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease and a clue involved in the mechanism of intestinal flora in rheumatoid arthritis</i>	O propósito deste estudo foi encontrar genes específicos em comum relacionados à AR e à doença inflamatória intestinal (DII) por meio de análise bioinformática e investigar a influência do microbioma intestinal na AR.	Estudo clínico transversal	92 portadores de AR e 55 controles saudáveis.	O estudo identificou três tipos específicos de microbiota intestinal associados à AR ( <i>Prevotella</i> spp., <i>Ruminococcus</i> spp. e <i>Ruminococcus bromii</i> ) e estabeleceu uma rede de interações entre microbiomas, genes e vias. Além disso, descobriu-se que o gene CXCL10, comum entre DII e AR, estava ligado às três microbiotas intestinais mencionadas.
Koh, JH; Lee, EH; Cha, KH; et al. (2023).	10.1186/s13075-023-03013-x	<i>Factors associated with the composition of the gut microbiome in patients with established rheumatoid arthritis and its value for predicting treatment responses</i>	Examinar a microbiota intestinal de pacientes com artrite reumatoide que receberam tratamento prolongado com medicamentos modificadores da doença reumática, identificar fatores que podem impactar a composição da microbiota intestinal e investigar se essa composição prevê respostas clínicas futuras aos medicamentos convencionais em pacientes que não responderam adequadamente à terapia inicial.	Estudo clínico transversal	94 portadores de AR e 30 controles saudáveis.	A composição microbiana no intestino de pacientes com AR estabelecida é distinta daquela em pessoas saudáveis. Assim, o microbioma intestinal tem a capacidade de antecipar as respostas de alguns pacientes com AR aos medicamentos sintéticos convencionais modificadores da doença.
Wang,Q; Zhang SX; Chang, ML, et al. (2022).	10.3389/fmicb.2022.799602	<i>Characteristics of the Gut Microbiome and Its Relationship With Peripheral CD4+ T Cell Subpopulations and Cytokines in Rheumatoid Arthritis</i>	A pesquisa examinou a relação entre a quantidade e a variedade da microbiota intestinal e subpopulações de células T CD4+, níveis de citocinas e a atividade da doença na artrite reumatoide (AR).	Estudo clínico transversal	108 portadores de AR e 99 controles saudáveis.	Os resultados sugerem que é possível regular a doença ao influenciar as subpopulações de células T CD4+ e as citocinas por meio do controle do perfil da microbiota intestinal.
Chen, Y; Ma,C;Liu, L; et al. (2021).	10.18632/aging.203641	<i>Analysis of gut microbiota and metabolites in patients with rheumatoid arthritis and identification of potential biomarkers</i>	Analisar a microbiota e seus metabólitos em pacientes com artrite reumatoide em comparação com indivíduos saudáveis.	Estudo clínico transversal	29 portadores de AR e 30 controles saudáveis.	Ácidos graxos de cadeia longa aumentaram em pacientes com AR. E metabólitos de ácidos graxos podem influenciar a ocorrência e o desenvolvimento da artrite reumatoide.

conclusão

Autores / Ano	DOI	Título	Objetivo	Tipo de estudo	N	Conclusão
Zhu, J; Wang,T; Lin Y; et al. (2022).	10.3389/fmicb.2022.931431	<i>The change of plasma metabolic profile and gut microbiome dysbiosis in patients with rheumatoid arthritis</i>	Examinar as mudanças nos perfis de metabólitos no plasma, assim como nas comunidades de bactérias e fungos intestinais, e entender como esses elementos contribuem para o desenvolvimento da AR.	Estudo clínico transversal	244 portadores de AR e 69 controles saudáveis.	Houve mudanças notáveis nos perfis de metabolismo no plasma e nas comunidades de microrganismos intestinais em casos de artrite reumatoide (AR). Os processos metabólicos envolvendo glicina, serina, treonina, arginina e prolina desempenharam um papel crucial na patologia da AR.
Mena-Vázquez, N; Ruiz-Limon, P; Moreno-Indias, I; et al. (2020).	10.3390/jcm9041044	<i>Expansion of Rare and Harmful Lineages is Associated with Established Rheumatoid Arthritis</i>	Analisar o padrão da microbiota intestinal em pacientes com AR e examinar como esse padrão se relaciona com características específicas da doença.	Estudo clínico transversal	40 portadores de AR e 40 controles saudáveis.	Indivíduos com AR exibem disbiose, que decorre do aumento de certas linhagens bacterianas e da diminuição de outras. Essas mudanças podem afetar a persistência da autoimunidade associada à doença.

**Legenda:** AR = Artrite Reumatóide; LES = Lúpus Eritematoso Sistêmico; HCs = *Health Controls*; AI = Auto Imune.

**Fonte:** Autores, 2023.

Nossos resultados também demonstraram a relação de bactérias presentes na microbiota intestinal de acordo com a fase da AR que contribuem para o desencadeamento e a progressão da doença (Tabela 02).

**Tabela 02** - Bactérias presentes na disbiose intestinal por estágio da AR e seus mecanismos fisiopatológicos de desencadeamento e progressão da doença.

ESTÁGIO DA AR	BACTÉRIAS PRESENTES NA DISBIOSE INTESTINAL	MECANISMO(S) FISIOPATOLÓGICO(S)
1°	<i>Collinsella aerofaciens</i> (CHENG et al., 2022; ZHAO et al., 2022)	Dano da integridade da barreira intestinal. (CHENG et al., 2022; ZHAO et al., 2022)
2°	<i>Escherichia coli</i> , <i>Bacteroides uniformis</i> e <i>Bifidobacterium dentium</i> (CHENG et al., 2022; ZHAO et al., 2022)	Diminuição do metabolismo de glicosaminoglicanos; promoção de perda óssea; aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias. (CHENG et al., 2022; ZHAO et al., 2022)
3°	<i>Escherichia coli</i> , <i>Veillonella parvula</i> , <i>Bifidobacterium dentium</i> e <i>Bacteroides plebeius</i> (CHENG et al., 2022; ZHAO et al., 2022)	Diminuição do metabolismo de glicosaminoglicanos; promoção de perda óssea; aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias. (CHENG et al., 2022; ZHAO et al., 2022)
4°	<i>Eggerthella lenta</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium dentium</i> , <i>Bacteroides plebeius</i> e <i>Prevotella copri</i> (CHENG et al., 2022; ZHAO et al., 2022)	Diminuição do metabolismo de glicosaminoglicanos; aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias; mimetismo molecular. (CHENG et al., 2022; ZHAO et al., 2022)

**Fonte:** Autores, 2023.

## DISCUSSÃO

Com base na análise dos artigos revisados, há evidências de que a disbiose intestinal desempenha um papel relevante no desencadeamento da AR, por afetar a resposta imunológica, a permeabilidade intestinal e outros mecanismos (ZHAO et al. 2022), entre os quais destaca-se a inflamação, que pode ser exacerbada na presença de fatores de risco como idade, sexo, genótipo, local de moradia e hábitos de vida, como o tabagismo (RUIZ-LÍMON et al., 2022). Desse modo, o estudo contínuo dessa relação é essencial para avançar na compreensão e no manejo da doença, possibilitando a abertura para novas pesquisas e possível desenvolvimento de tratamentos mediante essa associação.

De forma geral, de acordo com Attur et al. (2022), a microbiota intestinal de indivíduos saudáveis é composta por 5 principais filos bacterianos: *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, sendo os dois últimos 90% da população bacteriana. Zhao e colaboradores (2022) acrescenta o gênero *Lactobacillus* nessa relação (ZHAO et al., 2022). Essa composição é crucial para o metabolismo e a produção de substâncias essenciais que contribuem para a manutenção da homeostase (ATTUR et al., 2022). Quando a microbiota de

pacientes com AR é comparada com controles saudáveis, observa-se uma perda de diversidade além da proliferação de bactérias específicas, como *Prevotella copri* e outras do gênero. (REYES-CASTILLO et al., 2020)

Segundo Cheng e colaboradores (2022), a AR é uma doença progressiva que possui quatro estágios, e a sua patogênese está associada com a disbiose intestinal. No 1º estágio, o processo inflamatório já está presente e causa sintomas leves nos pacientes como uma rigidez ao acordar. A bactéria *Collinsella aerofaciens* está elevada na microbiota intestinal exclusivamente nesse estágio, e essa elevação pode contribuir para a violação precoce da integridade da barreira intestinal, por meio da qual a translocação de produtos microbianos pelo eixo intestino-articulação pode desencadear a artrite clínica subsequente. (CHENG et al., 2022)

No 2º estágio, os danos à cartilagem articular se iniciam devido à sinóvia inflamada, causando edema e restrição de movimento articular. A bactéria *Escherichia coli* (*E. coli*) encontra-se aumentada na microbiota nesse estágio e no seguinte, no qual já existe a erosão óssea e a deterioração da cartilagem na superfície dos ossos, resultando na fricção desses. O aumento dessa bactéria é correlacionado com o aumento da resposta de citocinas pró-inflamatórias, por meio da degradação do ascorbato e de transcinamato. (CHENG et al., 2022)

Ademais, a *E. coli* também impulsiona a via arginina succiniltransferase, a qual se relaciona com a diminuição de L-arginina, aminoácido capaz de prevenir a perda óssea pela regulação de óxido nítrico. Isso pode levar ao aumento do fator reumatoide e à indução da perda óssea, fato que sugere a disfunção microbiana como uma alavanca na progressão da AR, principalmente ao danificar o tecido ósseo e fortalecer a inflamação. (CHENG et al., 2022)

A bactéria *Veillonella parvula*, cuja infecção pode causar osteomielite, é encontrada elevada na microbiota intestinal exclusivamente no 3º estágio. A disfunção microbiana relacionada à inflamação nas articulações foi extremamente ativa no 2º e no 3º estágio e impulsionada pela presença dessa bactéria e da *E. coli*. (CHENG et al., 2022)

No 4º e último estágio, as articulações podem ficar altamente deformadas e até perder sua função. As bactérias *Eggerthella lenta* (*E. lenta*), *Bifidobacterium longum* e *Prevotella copri* são encontradas elevadas na microbiota intestinal exclusivamente no último estágio e são isoladas em amostras de líquido sinovial, que deveriam ser estéreis, de pacientes com AR. Principalmente a *E. lenta* aumenta a permeabilidade intestinal e produz citocinas pró-inflamatórias. Esse aumento contínuo da permeabilidade intestinal, que já se inicia em estágios anteriores, pode induzir a invasão microbiana intestinal do líquido sinovial articular neste estágio, através do eixo intestino-articulação. (CHENG et al., 2022)

A bactéria *Bifidobacterium dentium* permanece elevada na microbiota em todos os estágios da AR, exceto no 1º estágio. Foi relatado que essa bactéria está associada ao desenvolvimento de cárie dentária e doença periodontal, ambas particularmente prevalentes em pacientes com AR, fato que corrobora com a translocação de bactérias via sangue devido ao aumento da permeabilidade intestinal. Esses dados reforçam a disbiose intestinal como fator de desencadeamento e progressão da AR. (CHENG et al., 2022)

A influência da microbiota intestinal na patogênese da AR é descrita na literatura em 3 mecanismos principais. O primeiro é a produção de metabólitos pró-inflamatórios decorrentes da modificação nas proporções de algumas bactérias enterais em estágios específicos da doença. Em pacientes em estágios iniciais da AR nota-se um aumento de bactérias pró-inflamatórias, como *Prevotella copri*

e *Lactobacillus*, e uma diminuição de bactérias anti-inflamatórias. Esse desequilíbrio da microbiota intestinal pode levar a uma ativação anormal do sistema imune, gerando um aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias e uma diminuição de citocinas anti-inflamatórias. (ZHAO et al., 2022)

Também antígenos bacterianos são apresentados a linfócitos T CD4<sup>+</sup> presentes no tecido linfóide via células dendríticas e macrófagos, o que leva à diferenciação dessa célula inflamatória em subtipos, entre os quais destacam-se as células Th17 (pró-inflamatórias) e as células Treg (anti-inflamatórias). Estudos demonstram que a microbiota intestinal e seus metabólitos possuem um importante papel na regulação da relação Th17/Treg e, em pacientes com AR, devido à sua microbiota intestinal alterada, tal fração sofre um aumento, ou seja, uma expansão da resposta inflamatória. (ZHAO et al., 2022)

O segundo seria a deterioração da barreira intestinal, a qual desempenha sua função na proteção do organismo contra agentes nocivos. Dessa forma, o seu comprometimento deixa margem para a entrada de microrganismos e substâncias tóxicas no tecido intestinal e na corrente sanguínea, ativando o sistema imune e gerando inflamação, além de possível modificação da AR. A bactéria *Collinsella aerofaciens* está muito presente em pacientes com AR e prejudica a integridade da barreira intestinal ao reduzir a expressão de proteínas das junções de oclusão dos enterócitos. Por outro lado, *Faecali bacterium prausnitzii* contribui de maneira positiva para a manutenção da barreira intestinal, por manter o equilíbrio Th17/Treg e apresentar função anti-inflamatória, mas está reduzida em populações com AR. (ZHAO et al., 2022)

Outra consequência da entrada de microrganismo por conta da perda da integridade da barreira intestinal é a migração das células autorreativas para as articulações, as quais irão ativar os macrófagos e a produção de citocinas inflamatórias, resultando na inflamação articular local. Além disso, as citocinas fator de necrose alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-6 e IL-1 contribuem para o desenvolvimento da AR, uma vez que podem induzir fibroblastos a produzirem as metaloproteinases de matriz e o ativador do receptor do ligante do fator nuclear  $\kappa$ B, que desempenha papel na destruição do tecido ósseo e cartilaginoso. (ZHAO et al., 2022)

O último mecanismo é o mimetismo molecular, no qual epítopos microbianos apresentam homologia com autoantígenos, podendo levar à autoimunidade por meio de reações cruzadas. Em indivíduos com a microbiota enriquecida com *Citrobacter*, *Bacteroides*, *Eggerthella* e *Clostridium*, pode ocorrer mimetismo molecular pela semelhança com o colágeno XI, que tem função de controlar a formação cartilaginosa. Além disso, esses microrganismos também estão relacionados com autoantígenos HLA-DRB1\*0401, o que é um fator de predisposição à AR. Quando associados, esses mecanismos contribuem para o dano articular e a autoimunidade. (LIN, 2022)

Dentro desse mesmo mecanismo, a *P. Copri* apresenta um epítipo similar aos tecidos articulares humanos, o que contribui para formação de autoantígenos que podem amplificar a resposta inflamatória, levando o sistema imunológico a atacar erroneamente os tecidos articulares do hospedeiro (CORADDUZZA et al., 2023). A proteína ribossômica 60s L23a (RPL23A) é mimetizada pela *P. copri*, tornando-se um autoantígeno reagente à células T e a autoanticorpos em portadores de AR. Além disso, o gênero *Prevotella* também é estruturalmente homólogo a enzima N-acetilglucosamina-6-sulfatase (GNS) e proteína estrutural filamina A (FLNA). Esses compostos são aumentados nas articulações de pacientes com AR, e o surgimento de anti-GNS e anti-FLNA pode ser um indicativo de autoimunidade e avanço da AR. (LIN, 2022)

Outro mecanismo que demonstra a relação entre a microbiota intestinal e a AR é a diminuição do metabolismo de glicosaminoglicanos, na qual, em pacientes com AR: 1) Foi observada uma queda significativa de hialuronoglucosaminidase da degradação do dermatam sulfato (DS), componente da matriz extracelular das articulações. O aumento de DS inibe a produção de condroitina 4-sulfato, outro componente da matriz extracelular de tecido cartilaginoso. O desequilíbrio da composição da matriz extracelular das articulações afeta as propriedades mecânicas da cartilagem articular; 2) Queda significativa de heparan-alfa-glucosaminidase N-acetiltransferase da degradação do heparan sulfato (SH). O seu aumento poderia promover a progressão da doença por meio da regulação da atividade da enzima protease. (CHENG et al., 2022)

A diminuição de duas espécies fora associada à depressão do metabolismo de glicosaminoglicanos, a *Bacteroides uniformis* com a depleção de hialuronoglucosaminidase no 2º estágio e a *Bacteroides plebeius* com a depleção de heparan-alfa-glucosaminidase N-acetiltransferase no 3º e no 4º estágio. Ou seja, a falta de tais bactérias na microbiota intestinal influencia a degradação de DS e HS. (CHENG et al., 2022)

Ao investigar a microbiota de pacientes com AR estabelecida tratados com medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs), foi possível entender que, além da microbiota ser claramente diferente em pacientes com AR em comparação com indivíduos saudáveis, a microbiota intestinal mostrou-se um provável marcador da resposta ao tratamento da AR. Para isso foram analisadas as microbiotas intestinais de pacientes que responderam e que não responderam ao tratamento, e observou-se que o segundo grupo continha bactérias do grupo *Lachnospiraceae* NK4A136 e *Adelercreutzia*, confirmando a existência de uma predição de resposta em relação à terapia de segunda linha. (KOH et al., 2023)

Por outro lado, comparando pacientes responsivos e não responsivos ao tratamento com DMARDs sintéticos convencionais, foi observada diferença significativa entre a presença de bactérias dos gêneros *Fusicatenibacter*, *Subdoligranulum*, *Clostridia* e *Faecalitalea*, as quais estavam em grande quantidade nos pacientes responsivos ao tratamento. A *Fusicatenibacter* é relacionada à produção dos SCFAs (ácidos graxos de cadeia curta), os quais impedem a progressão para artrite e estimulam a produção de citocinas anti-inflamatórias por células mononucleares da lâmina própria, e a *Subdoligranulum* tem uma ligação desfavorável com as citocinas inflamatórias e regentes da fase aguda. (KOH et al., 2023)

Assim, os estudos analisados demonstraram uma possível relação entre espécies prevalentes na microbiota intestinal de pacientes em diferentes estágios da AR. Observou-se que a disbiose intestinal causa alteração imunológica local e sistêmica e alteração na resistência do epitélio intestinal à passagem de antígenos.

## CONCLUSÃO

O conjunto de trabalhos analisados evidencia que a disbiose intestinal se correlaciona com o desencadeamento da AR. Os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos no binômio disbiose intestinal e AR são: A) Dano da integridade da barreira intestinal, provocado pela bactéria *C. aerofaciens* em 1º estágio; B) Diminuição do metabolismo de glicosaminoglicanos; perda óssea; aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias, provocada pelas bactérias *E. coli*, *B. uniformis*, *B. dentium*, *V. parvula* e *B. plebeius* em 2º e 3º estágios; C) No 4º estágio ocorre, além das alterações de 2º e 3º

estágios, o mimetismo celular provocado pelas bactérias *E. lenta*, *B. longum*, *B. dentium*, *B. plebeius* e *P. copri*. Assim, nota-se a importância da realização de mais estudos futuros que envolvam a análise da microbiota intestinal de pacientes com AR, a fim de aprimorar estratégias de tratamento e manejo da progressão dessa doença crônica.

## REFERÊNCIAS

- ATTUR, M. et al. Role of Intestinal Dysbiosis and Nutrition in Rheumatoid Arthritis. **Cells**, v. 11, n. 15, p. 2436, 5 ago. 2022.
- CHANG, S.-H.; CHOI, Y. Gut dysbiosis in autoimmune diseases: Association with mortality. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 13, 31 mar. 2023.
- CHEN, Y. et al. Analysis of gut microbiota and metabolites in patients with rheumatoid arthritis and identification of potential biomarkers. **Aging**, v. 13, n. 20, p. 23689–23701, 20 out. 2021.
- CHENG, M. et al. Stage-specific roles of microbial dysbiosis and metabolic disorders in rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, 19 ago. 2022.
- CHU, X.-J. et al. The oral and gut microbiome in rheumatoid arthritis patients: a systematic review. **Rheumatology**, v. 60, n. 3, p. 1054–1066, 15 jan. 2020.
- DONATELLA CORADDUZZA et al. Decoding the Microbiome's Influence on Rheumatoid Arthritis. **Microorganisms**, v. 11, n. 9, p. 2170–2170, 28 ago. 2023.
- GIOIA, C. et al. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1456, 18 maio 2020.
- GUAN, Y. et al. CXCL10 as a shared specific marker in rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease and a clue involved in the mechanism of intestinal flora in rheumatoid arthritis. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, 16 jun. 2023.
- GUO, R. et al. Dysbiotic Oral and Gut Viromes in Untreated and Treated Rheumatoid Arthritis Patients. **Microbiology spectrum**, v. 10, n. 5, 26 out. 2022.
- ILJAZOVIC, A. et al. Modulation of inflammatory responses by gastrointestinal *Prevotella* spp. – From associations to functional studies. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 311, n. 2, p. 151472, 1 fev. 2021.
- JUNG HEE KOH et al. Factors associated with the composition of the gut microbiome in patients with established rheumatoid arthritis and its value for predicting treatment responses. v. 25, n. 1, 2 mar. 2023.
- KISHIKAWA, T. et al. Metagenome-wide association study of gut microbiome revealed novel aetiology of rheumatoid arthritis in the Japanese population. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 79, n. 1, p. 103–111, 7 nov. 2019.
- KÜÇÜKDEVECİ, A. A. Nonpharmacological treatment in established rheumatoid arthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 33, n. 5, p. 101482, jan. 2020.
- LAURINDO, I. M. M. et al. Consenso brasileiro para diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. **Rev. bras. reumatol**, p. 355–361, 2002.

- LI, M.; WANG, F. Role of Intestinal Microbiota on Gut Homeostasis and Rheumatoid Arthritis. **Journal of Immunology Research**, v. 2021, p. 1–9, 4 jun. 2021.
- LI, Y. et al. The Gut Microbiota and Its Relevance to Peripheral Lymphocyte Subpopulations and Cytokines in Patients with Rheumatoid Arthritis. **Journal of Immunology Research**, v. 2021, p. 1–9, 8 jan. 2021.
- LIMA, A. B. N. DE et al. Déficits funcionais em pacientes com Artrite Reumatoide em decorrência da pandemia de COVID-19. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 3, p. 11127–11141, 17 mar. 2023.
- LIN, L. et al. Gut microbiota in pre-clinical rheumatoid arthritis: From pathogenesis to preventing progression. p. 103001–103001, 1 mar. 2023.
- LOUZADA-JUNIOR, P. et al. Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatóide no estado de São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 47, n. 2, p. 84–90, abr. 2007.
- MENA-VÁZQUEZ, N. et al. Expansion of Rare and Harmful Lineages is Associated with Established Rheumatoid Arthritis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 4, p. 1044–1044, 7 abr. 2020.
- NAGAYOSHI, B. A. et al. Rheumatoid arthritis: profile of patients and burden of caregivers. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 21, n. 1, p. 44–52, fev. 2018.
- REYES-CASTILLO, Z. et al. Troublesome friends within us: the role of gut microbiota on rheumatoid arthritis etiopathogenesis and its clinical and therapeutic relevance. **Clinical and Experimental Medicine**, 25 jul. 2020.
- RUIZ-LIMON, P. et al. Collinsella is associated with cumulative inflammatory burden in an established rheumatoid arthritis cohort. v. 153, p. 113518–113518, 1 set. 2022.
- SONALI DAGAR et al. Gut bacteriome, mycobiome and virome alterations in rheumatoid arthritis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 9 jan. 2023.
- TSAI, Y.-W. et al. Gut Microbiota-Modulated Metabolomic Profiling Shapes the Etiology and Pathogenesis of Autoimmune Diseases. **Microorganisms**, v. 9, n. 9, p. 1930, 10 set. 2021.
- VAN DER WOUDE, D.; VAN DER HELM-VAN MIL, A. H. M. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 32, n. 2, p. 174–187, abr. 2018.
- WANG, Y. et al. Gut dysbiosis in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis of 92 observational studies. **eBioMedicine**, v. 80, 1 jun. 2022.
- WELLS, P. M. et al. Associations between gut microbiota and genetic risk for rheumatoid arthritis in the absence of disease: a cross-sectional study. **The Lancet Rheumatology**, v. 2, n. 7, p. e418–e427, jul. 2020.
- ZHAO, T. et al. Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 1007165, 8 set. 2022.
- ZHU, J. et al. The change of plasma metabolic profile and gut microbiome dysbiosis in patients with rheumatoid arthritis. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, 18 out. 2022.