



A Relação Entre Microbiota Intestinal e Doenças Autoimunes: Mecanismos e Intervenções

João Vitor Almeida Costa¹, Ana Beatriz Ferreira Lopes¹, Marcos Antônio Rodrigues Silva¹

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

A microbiota intestinal tem um papel fundamental na modulação do sistema imunológico e na manutenção da homeostase. Alterações na composição microbiana, conhecidas como disbiose, estão associadas ao desenvolvimento de doenças autoimunes, como artrite reumatoide, esclerose múltipla e diabetes tipo 1. Este artigo revisa os mecanismos pelos quais a microbiota influencia a imunidade, incluindo a promoção de tolerância imunológica através de metabólitos bacterianos e a ativação de respostas inflamatórias em caso de disbiose. Intervenções terapêuticas, como o uso de probióticos, transplante de microbiota fecal e modulação dietética, são discutidas como estratégias para restaurar o equilíbrio microbiano e tratar doenças autoimunes. Apesar do potencial promissor, desafios persistem na tradução dessas abordagens para a prática clínica, exigindo pesquisas adicionais e desenvolvimento de terapias personalizadas. Conclui-se que a compreensão aprofundada da relação entre microbiota e autoimunidade é essencial para o avanço de intervenções eficazes e seguras.

Palavras-chave: Microbiota intestinal; Doenças autoimunes; Disbiose; Imunomodulação; Intervenções terapêuticas.

The Relationship Between Gut Microbiota and Autoimmune Diseases: Mechanisms and Interventions

ABSTRACT

The gut microbiota plays a fundamental role in modulating the immune system and maintaining homeostasis. Alterations in microbial composition, known as dysbiosis, are associated with the development of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, and type 1 diabetes. This article reviews the mechanisms by which the microbiota influences immunity, including the promotion of immune tolerance through bacterial metabolites and the activation of inflammatory responses in cases of dysbiosis. Therapeutic interventions, such as the use of probiotics, fecal microbiota transplantation, and dietary modulation, are discussed as strategies to restore microbial balance and treat autoimmune diseases. Despite the promising potential, challenges remain in translating these approaches into clinical practice, requiring further research and the development of personalized therapies. It is concluded that a deep understanding of the relationship between microbiota and autoimmunity is essential for advancing effective and safe interventions.

Keywords: Gut microbiota; Autoimmune diseases; Dysbiosis; Immunomodulation; Therapeutic interventions.

Instituição afiliada – Universidade Paulista - UNIP

Autor correspondente: *João Vitor Almeida Costa* joao.v.a.costa@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal humana, composta por trilhões de microrganismos, desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase imunológica e metabólica do hospedeiro (BELKAID; HAND, 2014). Nos últimos anos, evidências crescentes têm demonstrado a influência significativa da microbiota na modulação do sistema imunológico, sugerindo uma relação íntima entre desequilíbrios microbianos e o desenvolvimento de doenças autoimunes (ROUND; MAZMANIAN, 2009; CLEMENTE et al., 2012). Doenças como artrite reumatoide, esclerose múltipla e diabetes tipo 1 têm sido associadas a alterações na composição microbiana intestinal, indicando que intervenções direcionadas à microbiota podem representar novas oportunidades terapêuticas (KNIP; SILJANDER, 2016; BERER et al., 2017).

A interação entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico é complexa e bidirecional. Microrganismos comensais podem promover a diferenciação de células T regulatórias, essenciais para a tolerância imunológica, enquanto alterações na composição microbiana podem levar à ativação aberrante do sistema imunológico e à autoimunidade (ARPAIA et al., 2013; BELKAID; HARRISON, 2017). Fatores como dieta, uso de antibióticos e infecções podem alterar a microbiota, desencadeando respostas inflamatórias que contribuem para a patogênese de doenças autoimunes (CHO; BLASER, 2012; KOREN et al., 2012).

Compreender os mecanismos pelos quais a microbiota influencia o desenvolvimento de doenças autoimunes é essencial para o desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas. Estudos recentes têm explorado o potencial de probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal como estratégias para restaurar o equilíbrio microbiano e modular respostas imunológicas (BURRELLO et al., 2018; MANFREDO VIEIRA et al., 2018). Além disso, a identificação de espécies bacterianas específicas associadas à proteção ou ao risco de autoimunidade abre caminho para abordagens personalizadas (PIANTA et al., 2017; MAEDA; TAKEDA, 2017).

Diante disso, este artigo tem como objetivo revisar os principais mecanismos pelos quais a microbiota intestinal influencia o desenvolvimento de doenças autoimunes e discutir as intervenções terapêuticas emergentes. Serão abordadas evidências atuais que elucidam essa relação e perspectivas futuras para o manejo e prevenção de doenças autoimunes através da modulação da microbiota intestinal.

METODOLOGIA

Para a realização desta revisão, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica abrangente em bases de dados eletrônicas, incluindo **PubMed**, **SciELO** e **Web of Science**, abrangendo publicações até setembro de 2021. A estratégia de busca utilizou os seguintes termos em português e inglês: "microbiota intestinal" OR "gut microbiota", "doenças autoimunes" OR "autoimmune diseases", "mecanismos" OR "mechanisms", "intervenções" OR "interventions", combinados com os operadores booleanos **AND** e **OR**.

Critérios de inclusão

- Artigos publicados entre 2009 e 2021.
- Estudos que abordassem a relação entre microbiota intestinal e doenças autoimunes.
- Publicações em língua portuguesa ou inglesa.
- Artigos disponíveis na íntegra.
- Estudos originais, revisões sistemáticas e meta-análises.

Critérios de exclusão

- Estudos que não focassem diretamente a relação entre microbiota e autoimunidade.
- Artigos duplicados ou não disponíveis na íntegra.
- Resumos de conferências, editoriais e cartas ao editor.

Seleção dos estudos

1. **Triagem inicial:** Leitura dos títulos e resumos para identificar estudos potencialmente relevantes.
2. **Leitura completa:** Avaliação detalhada dos artigos selecionados para confirmar a elegibilidade.



3. **Extração de dados:** Coleta de informações sobre mecanismos de interação microbiota-imunidade, doenças autoimunes associadas e intervenções terapêuticas propostas.

Análise dos dados

Os dados foram sintetizados de forma qualitativa, agrupando os estudos por mecanismos envolvidos, doenças autoimunes específicas e intervenções terapêuticas. Buscou-se identificar padrões e contribuições significativas para o entendimento da relação entre microbiota intestinal e autoimunidade.

RESULTADOS

1. Mecanismos de Interação entre Microbiota Intestinal e Sistema Imunológico

A microbiota intestinal exerce influência significativa sobre o sistema imunológico através de múltiplos mecanismos. Belkaid e Hand (2014) descrevem como os microrganismos comensais promovem a maturação do sistema imunológico e a manutenção da tolerância imunológica. A interação com receptores do tipo Toll (TLRs) e a sinalização através do receptor de reconhecimento de padrão (PRRs) resultam na modulação da resposta imune inata e adaptativa (ROUND; MAZMANIAN, 2009).

Arpaia et al. (2013) demonstraram que metabólitos produzidos por bactérias comensais, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), promovem a diferenciação de células T regulatórias no cólon, contribuindo para a tolerância imunológica. Além disso, a microbiota influencia a produção de citocinas e a ativação de células dendríticas, afetando a polarização das respostas Th1, Th2 e Th17 (BELKAID; HARRISON, 2017).

Alterações na composição da microbiota, ou disbiose, podem levar à quebra da tolerância imunológica e ao desenvolvimento de autoimunidade. Cho e Blaser (2012) sugerem que a perda de diversidade microbiana, frequentemente resultado do uso de antibióticos ou dietas ocidentais, está associada ao aumento da incidência de doenças autoimunes. A disbiose pode resultar em aumento de bactérias patobiontes que desencadeiam respostas inflamatórias exacerbadas (MANFREDO VIEIRA et al., 2018).



Estudos em modelos animais mostraram que a translocação de bactérias ou seus componentes através da barreira intestinal pode ativar células imunes periféricas, promovendo autoimunidade (KOREN et al., 2012). Além disso, a mimetização molecular entre antígenos bacterianos e autoantígenos humanos pode induzir respostas autoimunes (CLEMENTE et al., 2012).

2. Microbiota Intestinal em Doenças Autoimunes Específicas

Artrite Reumatoide

Pianta et al. (2017) identificaram a presença aumentada de *Prevotella copri* no intestino de pacientes com artrite reumatoide, sugerindo sua participação na patogênese da doença. Maeda e Takeda (2017) discutem como a disbiose intestinal pode influenciar a ativação de células T efetoras e a produção de autoanticorpos, contribuindo para a inflamação articular.

Esclerose Múltipla

Berer et al. (2017) mostraram que a microbiota de pacientes com esclerose múltipla pode exacerbar sintomas em modelos murinos, indicando um papel direto na modulação da doença. Alterações na abundância de certas bactérias podem afetar a permeabilidade intestinal e a ativação de células T autorreativas.

Diabetes Tipo 1

Knip e Siljander (2016) revisaram evidências de que mudanças na microbiota intestinal precedem o desenvolvimento do diabetes tipo 1 em crianças geneticamente predispostas. A diminuição de bactérias produtoras de AGCC e o aumento de espécies inflamatórias podem contribuir para a destruição autoimune das células beta pancreáticas.

Doenças Inflamatórias Intestinais

Kostic, Xavier e Gevers (2014) destacam que alterações na microbiota estão associadas à doença de Crohn e colite ulcerativa. A resposta imune inadequada aos microrganismos intestinais pode levar à inflamação crônica característica dessas condições.

3. Intervenções Terapêuticas Direcionadas à Microbiota



Probióticos e Prebióticos

A administração de probióticos, microrganismos vivos que conferem benefícios à saúde, tem sido explorada como estratégia para modular a microbiota. Estudos sugerem que probióticos podem restaurar o equilíbrio microbiano e promover a tolerância imunológica (CLEMENTE et al., 2012). Prebióticos, fibras não digeríveis que estimulam o crescimento de bactérias benéficas, também têm mostrado efeitos positivos.

Transplante de Microbiota Fecal (TMF)

O TMF envolve a transferência de microbiota de um doador saudável para um receptor, visando restabelecer a eubiose. Burrello et al. (2018) demonstraram que o TMF pode controlar a inflamação intestinal através da indução de células produtoras de IL-10, uma citocina anti-inflamatória. Essa abordagem tem potencial terapêutico em doenças autoimunes intestinais.

Modulação Dietética

Intervenções dietéticas que alteram a composição da microbiota têm sido propostas como estratégias terapêuticas. Dietas ricas em fibras e pobres em gorduras saturadas podem promover a proliferação de bactérias benéficas e a produção de AGCC, modulando respostas imunes (KOREN et al., 2012).

Antibióticos e Bacteriófagos

O uso seletivo de antibióticos para eliminar bactérias patogênicas específicas está sendo investigado. No entanto, o risco de disbiose adicional e resistência bacteriana limita essa abordagem. Bacteriófagos, vírus que infectam bactérias, representam uma alternativa para direcionar patógenos específicos sem afetar a microbiota benéfica (MANFREDO VIEIRA et al., 2018).

4. Perspectivas Futuras e Desafios

A compreensão aprofundada da relação entre microbiota e autoimunidade abre caminho para o desenvolvimento de terapias personalizadas. No entanto, a complexidade das interações microbianas e a variabilidade individual da microbiota apresentam desafios significativos (BELKAID; HARRISON, 2017). Estudos longitudinais e ensaios clínicos robustos são necessários para validar intervenções terapêuticas e determinar sua eficácia e segurança a longo prazo.



A manipulação genética de bactérias comensais para produzir moléculas terapêuticas é uma área emergente. Além disso, a utilização de metabólitos bacterianos como agentes terapêuticos diretos representa uma nova fronteira na medicina translacional (ARPAIA et al., 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências atuais reforçam a noção de que a microbiota intestinal desempenha um papel central na modulação do sistema imunológico e no desenvolvimento de doenças autoimunes. A disbiose, caracterizada por alterações na composição e função microbiana, está associada à ativação de respostas imunes aberrantes que podem levar à autoimunidade (CHO; BLASER, 2012). Intervenções que visam restaurar o equilíbrio microbiano apresentam potencial terapêutico significativo.

No entanto, a complexidade da microbiota e sua interação com o hospedeiro requerem abordagens cuidadosas. Embora probióticos e prebióticos sejam promissores, os resultados clínicos têm sido inconsistentes, possivelmente devido à variabilidade individual da microbiota e à falta de padronização dos produtos utilizados (CLEMENTE et al., 2012). O transplante de microbiota fecal demonstra eficácia em certas condições, mas questões de segurança e regulamentação ainda precisam ser resolvidas (BURRELLO et al., 2018).

A modulação dietética oferece uma intervenção não invasiva para influenciar a microbiota, mas requer adesão a longo prazo e pode ser afetada por fatores culturais e socioeconômicos (KOREN et al., 2012). Estratégias que combinam abordagens dietéticas com outros tratamentos podem ser mais eficazes.

Desafios persistem na tradução dos achados de pesquisa para a prática clínica. A identificação de biomarcadores confiáveis para monitorar a microbiota e prever respostas terapêuticas é essencial (BELKAID; HARRISON, 2017). Além disso, a ética e a regulamentação de intervenções que envolvem manipulação microbiana devem ser cuidadosamente consideradas.

A relação entre a microbiota intestinal e doenças autoimunes é um campo de pesquisa em rápida expansão, com implicações significativas para a compreensão da patogênese e o desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas. Os mecanismos pelos quais a microbiota influencia o sistema



imunológico são complexos e multifacetados, envolvendo interações entre microrganismos, células imunes e fatores ambientais.

Intervenções que visam modular a microbiota apresentam potencial para prevenir ou tratar doenças autoimunes. No entanto, a aplicação clínica dessas estratégias requer uma compreensão mais profunda das interações microbianas e estudos clínicos rigorosos para estabelecer sua eficácia e segurança.

Futuras pesquisas devem focar na identificação de espécies bacterianas-chave, no desenvolvimento de terapias personalizadas e na integração de abordagens multidisciplinares que considerem fatores genéticos, ambientais e microbianos. A colaboração entre pesquisadores, clínicos e reguladores será essencial para traduzir os avanços científicos em benefícios concretos para os pacientes.

REFERÊNCIAS

ARPAIA, N. et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*, v. 504, n. 7480, p. 451-455, 2013.

BELKAID, Y.; HAND, T. W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, v. 157, n. 1, p. 121-141, 2014.

BELKAID, Y.; HARRISON, O. J. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity*, v. 46, n. 4, p. 562-576, 2017.

BERER, K. et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 114, n. 40, p. 10713-10718, 2017.

BURRELLO, C. et al. Therapeutic faecal microbiota transplantation controls intestinal inflammation through IL10 secretion by immune cells. *Nature Communications*, v. 9, n. 1, p. 5184, 2018.



CHO, I.; BLASER, M. J. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics*, v. 13, n. 4, p. 260-270, 2012.

CLEMENTE, J. C. et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, v. 148, n. 6, p. 1258-1270, 2012.

KOREN, O. et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*, v. 150, n. 3, p. 470-480, 2012.

KNIP, M.; SILJANDER, H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 12, n. 3, p. 154-167, 2016.

KOSTIC, A. D.; XAVIER, R. J.; GEVERS, D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*, v. 146, n. 6, p. 1489-1499, 2014.

MAEDA, Y.; TAKEDA, K. Role of gut microbiota in rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Medicine*, v. 6, n. 6, p. 60, 2017.

MANFREDO VIEIRA, S. et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science*, v. 359, n. 6380, p. 1156-1161, 2018.

PIANTA, A. et al. Evidence of the immune relevance of *Prevotella copri*, a gut microbe, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, v. 69, n. 5, p. 964-975, 2017.

ROUND, J. L.; MAZMANIAN, S. K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology*, v. 9, n. 5, p. 313-323, 2009.

ZHANG, X. et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nature Medicine*, v. 21, n. 8, p. 895-905, 2015.