

Nutrição e Microbiota Intestinal na Artrite Reumatoide - Uma Revisão Sistemática
Nutrition and Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis – A systematic review

Cristina Maria Oliveira Andrade

ORIENTADO POR: Dr^a Inês Ruivo
COORIENTADO POR: Prof. Rui Poínhos

REVISÃO SISTEMÁTICA
I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2023



Resumo

A literatura existente sugere que a dieta desempenha um importante papel modulador na Artrite Reumatoide por ser um fator ambiental envolvido na inflamação, na apresentação de antígenos, nos mecanismos de defesa antioxidante e influenciar a microbiota intestinal, nomeadamente no microbioma afetando a dor/inflamação ao modificar os metabolitos pró e anti-inflamatórios circulantes. Os metabolitos derivados do microbioma têm sido relacionados a efeitos benéficos ou deletérios no hospedeiro e por isso, mudanças na dieta e consequentemente na microbiota podem alterar o perfil de metabolitos sistêmicos e influenciar a sintomatologia na Artrite Reumatoide.

Esta revisão sistemática tem como objetivo uma análise do efeito das intervenções dietéticas na microbiota intestinal e da forma como esta relação influencia o desenvolvimento e/ou a sintomatologia da Artrite Reumatoide.

Nesta revisão foram incluídos estudos que realizaram intervenções dietéticas sob a forma de dietas anti-inflamatórias, dietas ricas em fibra, jejum terapêutico, dieta vegetariana, dieta mediterrânica ou suplementação com probióticos. Todas as intervenções incluídas foram com pacientes adultos com Artrite Reumatoide e com posterior associação à sua microbiota intestinal, microbioma, metaboloma e a sua relação com a sintomatologia da artrite reumatoide.

Palavras-chave: Dieta, inflamação, microbiota intestinal, artrite reumatoide

Abstract

The existing literature suggests that diet plays an important modulating role in Rheumatoid Arthritis as it is an environmental factor involved in inflammation, antigen presentation, antioxidant defense mechanisms and influences the intestinal microbiota, namely the microbiome, affecting pain/inflammation by modifying circulating pro- and anti-inflammatory metabolites. Microbiome-derived metabolites have been related to beneficial or deleterious effects on the host and therefore, changes in diet and consequently in the microbiota can alter the profile of systemic metabolites and influence symptomatology in Rheumatoid Arthritis.

This systematic review aims to analyze the effect of dietary interventions on the intestinal microbiota and how this relationship influences the development and/or symptomatology of Rheumatoid Arthritis.

This review included studies that performed dietary interventions in the form of anti-inflammatory diets, fiber-rich diets, therapeutic fasting and vegetarian diet, Mediterranean diet and probiotic supplementation. All interventions included adult Rheumatoid Arthritis patients and with subsequent association with their intestinal microbiota, microbiome, metabolome and their relationship with the rheumatoid arthritis symptomatology.

Keywords: Diet, inflammation, gut microbiota, rheumatoid arthritis

Lista de siglas e acrónimos

AR - Artrite Reumatoide

Ácidos Gordos de Cadeia Curta - AGCC

DAS28 - Índice de Atividade da Doença em 28 articulações - Taxa de Sedimentação de Eritrócitos

DM - Dieta Mediterrânica

TMAO - Trimethylamine N-oxide

UER - Unidades de Expressão Relativa

Sumário

Resumo.....	i
Abstract.....	ii
Lista de siglas	iii
Introdução	1
Objetivos.....	3
Metodologia	3
Resultados	5
Discussão.....	11
Conclusões.....	15
Agradecimentos	16
Referências.....	17

Introdução

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença crónica, inflamatória e autoimune caracterizada por inflamação das articulações e que pode conduzir à destruição do tecido articular e periarticular, sendo acompanhada de alterações extra-articulares⁽¹⁾. A etiopatogenia não está completamente compreendida. Em pessoas geneticamente suscetíveis, fatores ambientais induzem ativação patológica do sistema imunitário que eventualmente leva ao início clínico da AR⁽²⁾⁽³⁾.

A prevalência da AR varia de 0,5 a 1,5% da população nos países industrializados. Em Portugal afeta 0,8 a 1,5% da população. A ocorrência global desta doença é maior em mulheres do que em homens e atinge o pico de incidência nas mulheres após a menopausa; no entanto, pessoas de todas as idades podem desenvolver a doença, incluindo adolescentes⁽¹⁾.

Apesar de ser uma doença crónica, se eficazmente tratada, tem bom prognóstico vital e funcional. Estes pacientes sofrem de redução da capacidade funcional, dor e rigidez que muitas vezes levam ao comprometimento qualidade de vida. A redução da inflamação nos estádios iniciais da doença pode resultar numa melhoria substancial do prognóstico a longo prazo⁽¹⁾⁽⁴⁾.

Também, tem sido sugerido em vários estudos que os gatilhos iniciais da resposta autoimune patológica associada à AR ocorrem em locais de mucosa, nomeadamente na mucosa intestinal ou das vias aéreas, e não nas articulações, e estão associados a maior abundância de espécies bacterianas particulares⁽²⁾⁽⁵⁾.

Um número crescente de estudos tem demonstrado diferenças na composição da microbiota intestinal de pacientes com AR em comparação com controlos. Estes mesmos estudos consideram que os fatores ambientais desempenham um papel importante na etiologia por influência no desenvolvimento de disbiose. Destaca-

se o tabagismo como o fator mais consistentemente associado ao desenvolvimento da AR; no entanto existem outros como infecções, dieta e perturbações na microbiota oral e intestinal. Há uma percepção crescente de que a microbiota do hospedeiro, especialmente a microbiota intestinal, desempenha um papel crucial no desenvolvimento e progressão da AR⁽¹⁻³⁾. Também a alimentação humana passou por uma extensa transformação, com o aumento do consumo de alimentos processados, com elevado teor de sal e hidratos de carbono contribuindo para o desenvolvimento de várias doenças, podendo contribuir para a ativação patológica do sistema imunitário. Por outro lado, outros alimentos podem ser protetores. Indivíduos que consomem mais hidratos de carbono e açúcares simples têm mais *Prevotella*, enquanto *Bacteroides* são associados ao consumo de gorduras saturadas e proteínas. Dietas vegetarianas estão associadas a maior abundância de *Prevotella* e a maior diversidade microbiana. Dietas ricas em fibras estão relacionadas com melhoria de doenças autoimunes, metabólicas e alérgicas, principalmente pela produção de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) pela microbiota, que promovem integridade da barreira, produção de muco, secreção de imunoglobulinas (IgA) e diferenciação de linfócitos reguladores T (Treg), sustentando um efeito anti-inflamatório.

Enquanto algumas bactérias, como *Bacteroides fragilis*, podem levar à produção de citocinas anti-inflamatórias, outras bactérias filamentosas segmentadas favorecem a produção de citocinas pró-inflamatórias. A manipulação da microbiota intestinal através da dieta e probióticos pode constituir uma intervenção a ponderar para prevenir e melhorar as doenças reumáticas⁽⁶⁾.

Esta revisão surge com base deste pressuposto de que as alterações da dieta afetam a composição e conseqüentemente a função da microbiota intestinal e que

é possível que parte do efeito observado da nutrição na AR seja assim mediado por alterações na microbiota⁽²⁾⁽⁵⁾.

Objetivos

Esta revisão tem como objetivo resumir o conhecimento atual do papel dos fatores nutricionais e da microbiota intestinal na AR, evidenciando os nutrientes que poderão estar associados a sintomas da AR e também aqueles que surgem como protetores da sintomatologia e da doença.

Metodologia

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A pesquisa foi feita nas bases de dados PubMed, Scopus, e Web of Science, sem restrições de idioma. A expressão de pesquisa utilizada foi ("rheumatoid arthritis") AND (microbiota OR microbiome) AND (diet* OR nutr*).

A Figura 1 mostra o número de estudos selecionados, avaliados quanto à elegibilidade e incluídos na revisão. Foi selecionada literatura relevante que relaciona a microbiota intestinal com doenças autoimunes, nomeadamente com a AR e que explora a associação da alimentação com a microbiota intestinal e o efeito na AR. Foram incluídos estudos com pessoas diagnosticadas com AR, estudos comparativos de intervenções dietéticas e estudos comparativos de microbiotas de controlos saudáveis e de indivíduos com doença. Foram excluídos estudos em animais e artigos de revisão. Os critérios de inclusão, de acordo com a estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e *Outcome*) encontram-se descritos na tabela 1. A avaliação de elegibilidade dos estudos identificados foi conduzido

de forma independente por dois revisores tendo sido atingido consenso para todos os estudos.

Registamos esta revisão sistemática no International *Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO, número de registo CRD42023392535)

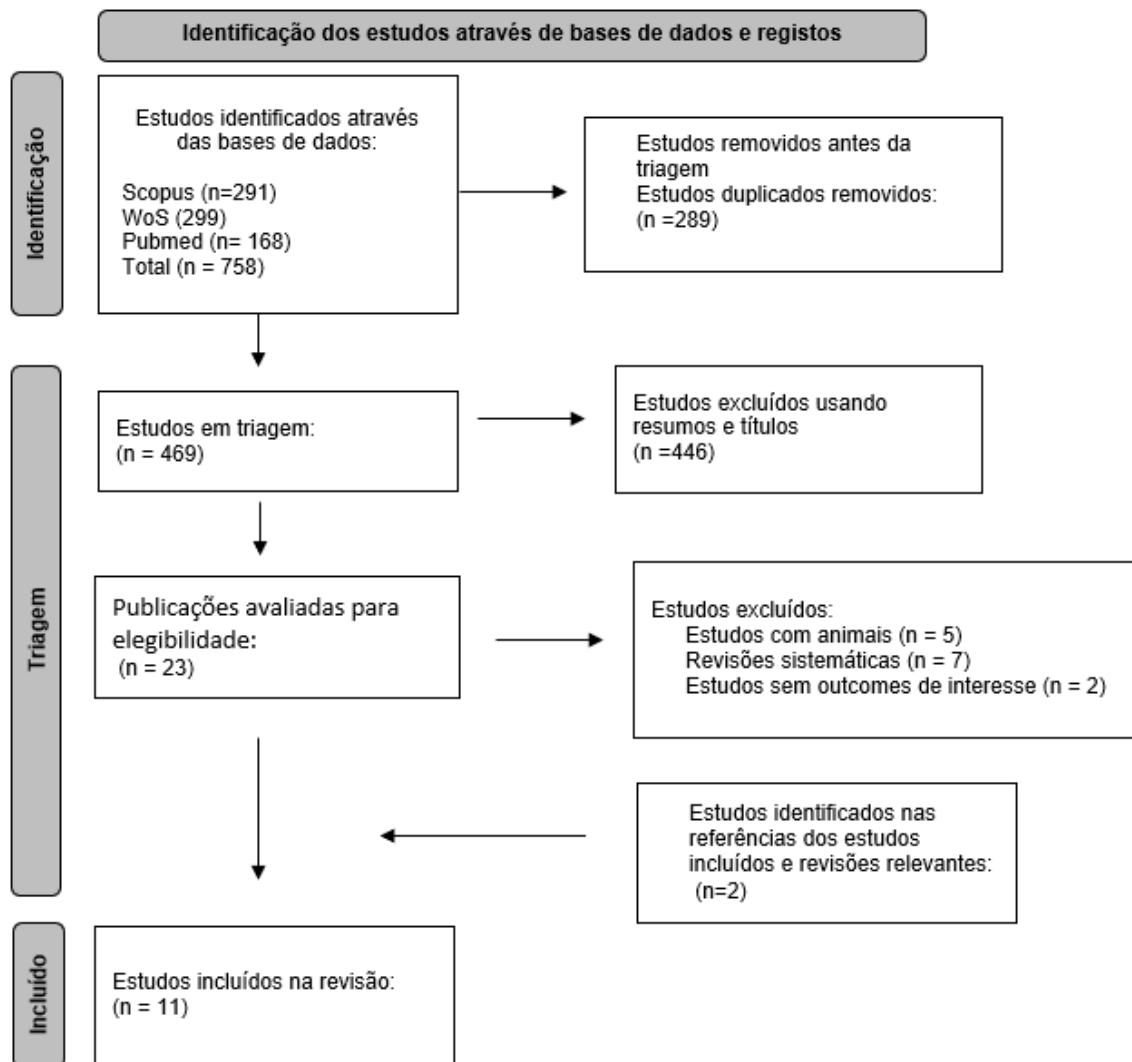


Figura 1 - Fluxograma PRISMA do processo de pesquisa

Tabela 1 - Critérios PICO para a inclusão de estudos

Parâmetro	Critério
Participantes	Estudos em humanos com AR
Intervenção	Intervenções Nutricionais
Comparação	Grupo de controlo, outras intervenções
<i>Outcome</i>	Resultados laboratoriais e/ou sintomas

Resultados

A Tabela 2 apresenta as características dos estudos incluídos. Uma observação geral é de que se verificou melhoria na sintomatologia da doença com o consumo de determinados alimentos e dietas, nomeadamente Dietas ricas em fibras, dietas *plant-based* e dieta mediterrânica (DM). Também o jejum e a introdução de probióticos mostraram ser benéficos.

No que respeita a intervenções dietéticas com uso de dietas designadas como anti-inflamatórias, salientam-se os seguintes resultados: melhorias significativas nos sintomas como dor e nos índices de Atividade Clínica da Doença⁽⁷⁻⁹⁾ e melhoria significativa da fadiga após a dieta anti-inflamatória, porém sem acompanhamento de melhoria na atividade da doença⁽¹⁰⁾. Num estudo com 50 doentes com AR aleatoriamente designados para uma dieta de intervenção contendo um portfólio de alimentos anti-inflamatórios sugeridos ou uma dieta de controlo semelhante à ingestão dietética geral na Suécia, não houve diferença significativa no DAS28-ESR (Índice de Atividade da Doença em 28 articulações - Taxa de Sedimentação de Eritrócitos) entre os períodos de intervenção e de controlo. No entanto, em análises não ajustadas, o DAS28-ESR diminuiu significativamente durante o período de intervenção e foi significativamente menor após a intervenção do que após o período de controlo nos participantes que completaram ambos os períodos⁽⁴⁾.

Em estudos envolvendo a adoção de curto prazo (28 ou 30 dias) de uma dieta rica em fibras, verificou-se o aumento AGCC anti-inflamatórios, diminuição das concentrações de citocinas pró-artríticas, juntamente com uma mudança durável na proporção Firmicutes/Bacteroidetes⁽¹¹⁾. Observou-se também um aumento no número de células T reguladoras circulantes, relações Th1/Th17 favoráveis, bem como marcadores de erosão ósseas diminuídos. Além disso os sintomas do paciente relacionados com AR melhoraram⁽¹²⁾.

Num ensaio clínico aleatorizado no qual foi aplicado um jejum seguido por uma intervenção dietética *plant-based* ou um aconselhamento nutricional convencional com foco num padrão alimentar anti-inflamatório, verificaram que jejum e uma dieta específica subsequente podem ter o potencial de fornecer uma opção de tratamento complementar segura e económica para a AR, sendo que o jejum reduz o número e a atividade dos monócitos inflamatórios circulantes em humanos saudáveis sem comprometer a resposta inflamatória aguda a agentes infecciosos⁽¹³⁾.

Um estudo com o propósito de investigar efeito protetor da DM na atividade da doença e no perfil da microbiota intestinal em pacientes com AR conclui que pacientes com alta adesão à DM apresentaram proteína C-reativa significativamente inferior e atividade da doença menor do que os pacientes com baixa/moderada adesão. Existiu também uma associação inversa entre DM e atividade da doença por análise multivariada após ajuste para as características demográficas, clínicas e sorológicas. Foi ainda observada uma composição da microbiota intestinal mais equilibrada no grupo de alta adesão, com uma diminuição significativa em *Lactobacillaceae* e uma quase completa ausência de *Prevotella copri* em relação ao grupo de baixa/moderada adesão⁽¹⁴⁾.

Num estudo sobre os efeitos da suplementação em probióticos nos níveis plasmáticos de citocinas, biomarcadores inflamatórios, perfil de stresse oxidativo e na atividade na doença em pacientes com AR, o grupo que tomou probiótico apresentou uma redução significativa na contagem de glóbulos brancos, fator de necrose tumoral e Interleucina 6 (IL-6) e apresentou metabolitos de óxido nítrico mais baixos e grupo sulfidril e parâmetros antioxidantes de captura de radicais totais mais alto do que o grupo com placebo⁽¹⁵⁾.

Num trabalho em que foi avaliada a presença de bactérias específicas em amostras de fezes de pacientes com AR verificou-se não haver diferenças significativas nos hábitos alimentares entre pacientes com AR e controlos e que existiam mais unidades de expressão relativa (UER) das espécies de *Bacteroides* e *Prevotella* em amostras de fezes de pacientes e uma diminuição nas UER de *Clostridium leptum* quando comparado com controlos. Foi detetada correlação positiva entre *Prevotella* e fator reumatoide. As concentrações de Interleucina 4 (IL-4) e Interleucina 10 (IL-10) foram superiores nos pacientes⁽¹⁶⁾.

Tabela 2 - Características dos estudos selecionados

Autor(es), Ano (Referência)	Tipo de estudo	Amostra	Objetivo(s)	Tipo de Intervenção	Duração da Intervenção	Resultados
Bustamante et al., 2020 (7)	Estudo de Coorte	Trinta e quatro pacientes adultos com AR preenchendo os critérios de classificação ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) de 2010 para AR	Desenhar uma dieta adaptada à população com AR	Foram entrevistados diferentes grupos de pacientes e o seu feedback foi avaliado de forma a projetar uma dieta que incluía ingredientes anti-inflamatórios e seja de fácil aderência por parte dos pacientes.	1 ano	Foi desenhada uma dieta anti-inflamatória. Esta dieta está a ser usada num estudo piloto para determinar o seu efeito anti-inflamatório na dor e edema articular em pacientes com AR.
Coras et al., 2020 (8)	Estudo Experimental	17 pacientes com AR activa	Avaliar o efeito da dieta "ITIS" no microbioma intestinal e no metaboloma fecal e plasmático em pacientes com AR.	Intervenção dietética e foi realizado exame físico e colheita de amostras fecais e de plasma para microbioma e metabolómica em cada visita com dieta ITIS.	2 semanas	Verificaram-se melhorias significativas nos sintomas (dor: $3,9 \pm 2,3$ antes vs $2,45 \pm 2,4$ após dieta, $p < 0,01$; Índice de Atividade Clínica da Doença (CDAI): $(29 \pm 11,7$ antes vs $12,7 \pm 11,3$ após dieta, $p < 0,001$).
Coras et al., 2021 (10)	Estudo Experimental	20 pacientes com AR activa	Avaliar a viabilidade e eficácia de uma dieta antiinflamatória de 2 semanas em pacientes com AR	Intervenção dietética e foram realizados exame físico e recolha de amostras de fezes e plasma para microbioma e metabolómica, juntamente com recolha de dados sobre fadiga numa escala analógica visual de 0 a 10.	2 semanas	A fadiga melhorou significativamente após a dieta "ITIS", porém não acompanhou a melhoria na atividade da doença. Isso foi associado a alterações no microbioma fecal e compostos anti-inflamatórios. Os resultados sugerem um papel potencial da dieta na gestão da fadiga em pacientes com AR.
Coras et al., 2022 (9)	Estudo Prospectivo	20 pacientes com AR	Examinar o efeito anti-inflamatório da Dieta "ITIS" em resultados clínicos, microbioma intestinal e metaboloma em pacientes com AR	Intervenção dietética e avaliação da dor, microbioma e metaboloma	2 semanas	Os resultados melhoraram significativamente após 2 semanas de Dieta ITIS. Dor melhorou de $3,89 \pm 1,9$ antes versus $2,45 \pm 2,4$ após a dieta, $p < 0,01$.
Dürholz et al., 2020 (11)	Estudo Caso-Controlo	39 pacientes preenchendo os critérios de classificação de AR do American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) e estando em estado de remissão clínica (Disease Activity Score (DAS) $\leq 2,6$)	Investigar se a intervenção de curto prazo de uma dieta rica em fibras influencia mediadores anti-inflamatórios.	Pacientes sob cuidados de rotina receberam diariamente barras ricas em fibras por 15 dias (N= 10, saudáveis) ou 30 dias (N=29, doentes com AR)	30 dias	Aumento de ácidos gordos de cadeia curta anti-inflamatórios (AGCC), diminuição das concentrações de citocinas pró-artríticas, juntamente com uma mudança durável na proporção Firmicutes/Bacteroidetes.

Häger et al., 2019 (12)	Estudo Prospectivo	36 pacientes preenchendo os critérios de classificação de AR do American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) e estando em estado de remissão clínica (Disease Activity Score (DAS) \leq 2,6)	Avaliar a viabilidade do uso de suplementação dietética rica em fibras em pacientes com AR com o objetivo de restaurar a homeostase microbiana e promover a secreção de metabólitos microbianos imunomoduladores benéficos.	Pacientes com AR (n = 36) receberam diariamente barras ou cereais ricos em fibras durante 28 dias. Foram realizadas avaliações clínicas e análises laboratoriais de parâmetros imunológicos em amostras de sangue e fezes dos pacientes antes e depois da suplementação dietética rica em fibras.	28 dias	Observou-se um aumento no número de células T reguladoras circulantes, relações Th1/Th17 favoráveis, bem como marcadores de erosão óssea diminuídos após 28 dias de intervenção dietética. Além disso, os sintomas do paciente relacionados com AR melhoraram.
Hartmann et al., 2021 (13)	RCT (Ensaio clínico aleatorizado)	84 pacientes com AR	Investigar os efeitos clínicos do jejum terapêutico e de uma dieta <i>plant-based</i> em pacientes com AR considerando o diagnóstico imunológico atual e análises de microbioma.	Jejum seguido por uma intervenção dietética <i>plant-based</i> ou um aconselhamento nutricional convencional com foco num padrão alimentar anti-inflamatório de acordo com as recomendações da Deutsche Gesellschaft für Ernährung (sociedade alemã de nutrição)	12 semanas	O jejum e uma dieta específica subsequente podem ter o potencial de fornecer uma opção de tratamento complementar segura e econômica para a AR.
Picchianti Diamanti et al., 2020 (14)	Estudo Coorte	60 pacientes consecutivos com AR	Investigar o efeito protetor da DM na atividade da doença e no perfil da microbiota intestinal em pacientes com AR.	Os pacientes foram inscritos após o preenchimento de um questionário validado de 14 itens para a avaliação da adesão à DM (Prevenção com Dieta Mediterrânica-PREDIMED). Em seguida, foi utilizada a análise 16S para explorar a microbiota intestinal nas duas coortes de pacientes	N/A	Pacientes com alta adesão à MD (20) apresentaram proteína C-reativa significativamente menor ($p < 0,037$) e atividade da doença menor ($p < 0,034$) do que os 40 pacientes com baixa/moderada adesão à MD. Associação inversa entre DM e atividade da doença por análise multivariada após ajustes para todas as diferentes variáveis demográficas, clínicas e sorológicas. Composição da microbiota intestinal mais saudável no grupo de alta adesão, com uma diminuição significativa em <i>Lactobacillaceae</i> e uma quase completa ausência de <i>Prevotella copri</i> em relação ao grupo de baixa/moderada adesão.
Rodrigues et al., 2019 (16)	Estudo Caso -Controlo	20 pacientes com AR	Avaliar a presença de algumas bactérias específicas em amostras de fezes de pacientes brasileiros com AR recebendo medicamentos modificadores de doença e correlacionar esses dados com dieta, parâmetros clínicos e citocinas.	Foram usadas amostras de fezes para avaliação de bactérias intestinais por qPCR. E amostras de soro foram usadas para quantificar IL-4 e IL-10 por citômetro de fluxo.	N/A	Não houve diferenças significativas ($p > 0,05$) nos hábitos alimentares entre pacientes com AR e controles. Em relação às bactérias intestinais, observou-se um aumento nas unidades de expressão relativa (UER) das espécies de Bacteroides e Prevotella em amostras de fezes de pacientes e uma diminuição nas UER de <i>Clostridium leptum</i> quando comparado com controles saudáveis. Foi

						detectada correlação positiva entre Prevotella e fator reumatoide. As concentrações de IL-4 e IL-10 foram superiores em pacientes quando comparados com controles.
Vadell et al., 2020 (4)	RCT (Ensaio clínico aleatorizado)	50 pacientes com AR	Investigar se uma dieta anti-inflamatória reduz a atividade da doença em pacientes com AR.	50 pacientes com AR foram aleatoriamente designados para uma dieta de intervenção contendo um portfólio de alimentos anti-inflamatórios sugeridos ou uma dieta de controle semelhante à ingestão dietética geral na Suécia. Após um período de washout de 4 meses, os participantes trocaram de dieta. Foi entregue semanalmente em suas casas equivalentes alimentares para aproximadamente 50% das necessidades de energia e foram incentivados a consumir o mesmo tipo de alimentos fornecidos durante cada dieta nas demais refeições.	10 semanas	Não houve diferença significativa no DAS28-ESR (Índice de Atividade da Doença em 28 articulações - Taxa de Sedimentação de Eritrócitos) entre os períodos de intervenção e controle (P = 0,116). No entanto, em análises não ajustadas, o DAS28-ESR diminuiu significativamente durante o período de intervenção e foi significativamente menor após a intervenção do que após o período de controle nos participantes que completaram ambos os períodos.
Cannarella et al., 2021 (15)	RCT (Ensaio clínico aleatorizado)	47 pessoas diagnosticadas com AR de acordo com os critérios do American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism	Avaliar os efeitos da suplementação com uma mistura de probióticos nos níveis plasmáticos de citocinas, biomarcadores inflamatórios, perfil de stress oxidativo/nitrosativo e no Disease Activity Score-28 em pacientes com AR.	Os participantes foram randomizados em dois grupos: o grupo probiótico (n = 24), que tomou uma ingestão diária de probióticos por 60 dias, e o grupo placebo (controle, n = 23) que tomou uma ingestão diária de maltodextrina por 60 dias. Foram avaliadas medidas antropométricas e parâmetros laboratoriais no estado basal (T0) e após 60 dias (T60) da ingestão diária de probióticos ou placebo.	5 meses	O grupo que tomou probiótico apresentou uma redução significativa na contagem de glóbulos brancos (P = 0,012) e fator de necrose tumoral (P = 0,004) e níveis plasmáticos de interleucina 6 (P = 0,039). Em relação aos biomarcadores de stress oxidativo/nitrosativo, o grupo probiótico apresentou metabólitos de óxido nítrico mais baixos (P = 0,004) e grupo sulfidrila mais alto (P = 0,028) e parâmetros antioxidantes de captura de radicais totais (P = 0,019) do que o grupo placebo.

Discussão

Literatura recente sugere que a dieta desempenha um papel fundamental na terapia da AR ao controlar a inflamação, a imunidade e o stresse oxidativo. Simultaneamente, os últimos anos mostraram uma explosão na pesquisa que apoia o microbioma intestinal como fundamental na patogénese da AR. Tendo em conta que a função da barreira intestinal e a microbiota intestinal são parâmetros importantes na AR e que a alimentação influi diretamente na qualidade desta microbiota, torna-se emergente estudar esta relação Nutrição-Microbiota-Artrite Reumatoide.

A microbiota intestinal, difere entre indivíduos com AR e saudáveis. Resultados de estudos revelam disbiose com diminuição de diversidade e diferenças significativas na distribuição microbiana a nível do filo e género entre pacientes com AR inicial e indivíduos saudáveis. O Filo Bacteroidetes tem maior presença em pacientes com AR inicial, enquanto Actinobactéria, e o género *Collinsella*, aparecem aumentados em indivíduos saudáveis. Quanto às suas funções, verificou-se que genes bacterianos relacionados com a síntese de lipopolissacarídeo (LPS), endotoxina bacteriana gram-negativa, surgem aumentados apenas em pacientes com AR clinicamente sintomáticos. Os níveis aumentados destes genes também se correlacionou positivamente com o índice de atividade da doença (DAS28-ESR). As diferenças na diversidade microbiana, táxons e funções associadas da microbiota intestinal entre indivíduos saudáveis e pacientes com AR inicial destacam o envolvimento do microbioma intestinal nos estágios iniciais da AR⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾.

Como dinâmico que é, o microbioma intestinal pode mudar rapidamente com a dieta e influencia a saúde por meio de sua capacidade de produzir metabolitos

nocivos associados ao comprometimento da função da barreira intestinal e ao desenvolvimento de doenças (mediadores pró-inflamatórios) e por outro lado metabolitos benéficos que são anti-inflamatórios e sustentam a função da barreira intestinal⁽⁷⁾⁽¹¹⁾. Por exemplo, a TMAO, um metabolito pró-inflamatório derivado da colina e da carnitina presente em carnes vermelhas, ovos e laticínios, é produzido pela *Prevotella copri* entre outras bactérias e uma maior abundância de *Prevotella copri* foi encontrado em pacientes com AR não tratados de início recente. Por outro lado, bactérias que possuem metabolismo sacarolítico quase exclusivo, como lactobacilos e bifidobactérias, são considerados potencialmente benéficos⁽⁷⁾. A dieta pode melhorar os sintomas de AR reduzindo a inflamação, seja removendo alimentos pró-inflamatórios ou aumentando alimentos anti-inflamatórios, seja alterando a microbiota intestinal. Portanto, a nutrição deve ser levada em conta nos pacientes com AR⁽⁷⁾. Muitos pacientes com AR relatam alívio dos sintomas com certos alimentos. Carne vermelha, álcool e refrigerantes são exemplos de alimentos associados ao agravamento dos sintomas, enquanto peixes e frutos silvestres são relatados por melhorar os sintomas⁽⁴⁾.

Foram observados efeitos benéficos na atividade da doença em estudos de intervenção com DM⁽¹⁴⁾ bem como com jejum seguido de dieta vegetariana⁽¹³⁾. No entanto, relativamente ao último tópico, uma revisão de 2020 não conseguiu identificar uma associação consistente entre uma dieta vegana ou vegetariana e uma composição específica da microbiota. A interação da dieta, microbiota e fisiologia do hospedeiro pode ser específica de cada indivíduo, provocando respostas individuais aos alimentos⁽¹⁸⁾. Estudos sobre DM demonstraram melhorias globais modestas na AR estável e moderadamente ativa⁽¹⁹⁾. Referem que carne vermelha, sal ou mesmo alimentos em excesso podem atuar como gatilhos para a

cascata inflamatória, enquanto peixes, frutas e vegetais atuam como anti-inflamatórios. Numa revisão de ensaios clínicos sobre DM e a suplementação de ômega-3 e resultados de AR, foi relatado que o consumo de uma DM suplementada com ômega-3 parecia promissora para reduzir a inflamação e reduzir o risco de comorbidades, como doenças cardiovasculares, diminuindo assim futuras complicações relacionadas à doença⁽²⁰⁾. Alimentos ricos em fibras, como os consumidos na DM, são degradados principalmente por Firmicutes e Bacteroides em AGCC, como o butirato, o que pode ter um impacto positivo na disbiose intestinal, reduzindo a permeabilidade intestinal, a translocação bacteriana e limitando a inflamação⁽¹⁴⁾⁽²¹⁾. Assim, a alta adesão à DM produz um aumento acentuado na abundância de *Bacteroides fragilis*, que se pensa beneficiar pacientes com AR ao suprimir a auto-reatividade e a inflamação⁽¹⁴⁾.

Também estudos usando probióticos mostraram efeitos positivos na atividade da doença⁽¹⁴⁾. Foi confirmada a hipótese de efeitos benéficos de uma mistura de probióticos na inflamação e stresse oxidativo pela diminuição nas citocinas e uma melhora do perfil oxidativo, no entanto, não da doença em si, em pessoas com AR⁽¹⁵⁾. Relativamente ao efeito das fibras, o consumo diário de curto prazo de uma barra rica em fibras aumentou significativamente os metabólitos microbianos benéficos AGCC, juntamente com uma mudança durável na proporção de Firmicutes para Bacteroidetes, até 40 dias após a interrupção da intervenção dietética. Isso é relevante, pois foi demonstrado que os AGCC afetaram o sistema imunitário durante doenças inflamatórias, modificando perfis de expressão génica, quimiotaxia celular, diferenciação, proliferação e apoptose⁽¹¹⁾. A relação Firmicutes/Bacteroidetes demonstrou estar associada a diferentes doenças, estando por exemplo aumentada em pacientes com obesidade e está associada a

um estado de inflamação crónica⁽²²⁾. A isto associa-se uma diminuição na quimiocina pró-inflamatória MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) e citocinas IL-18 (Interleucina 18) e IL-33 (Interleucina 33).

A diminuição da ingestão de fibras dietéticas e o aumento da ingestão de gordura e açúcar, característico da dieta ocidental, demonstraram contribuir para a disbiose microbiana intestinal pelo desaparecimento de algumas bactérias específicas da microbiota intestinal⁽¹²⁾. A disbiose microbiana no intestino promove graves disfunções imunológicas que, por sua vez, podem contribuir para o desequilíbrio imunológico observado na AR⁽²³⁻²⁵⁾.

Resumindo, com base nas evidências disponíveis, a nutrição é uma variável fundamental na formação da composição e função da microbiota intestinal. Influencia a relação hospedeiro-microbiota e, portanto, afeta o metabolismo do hospedeiro e o sistema imunitário. Desta forma, alterações na dieta podem ter consequências benéficas ou prejudiciais para a microbiota intestinal, para a saúde geral e nomeadamente na AR⁽¹³⁾. Apesar dos resultados positivos das dietas ricas em fibras, do jejum e dietas vegetarianas, consegue-se verificar a vantagem na DM por ser uma dieta equilibrada e não restritiva com características anti-inflamatórias, antioxidantes e cardioprotetoras⁽¹⁹⁾. Reforça-se assim o papel protetor da DM na atividade da doença de pacientes com AR apoiado por um impacto saudável na composição da microbiota⁽¹⁴⁾.

Como limitações desta revisão pode-se referir o facto de vários estudos incluídos serem baseados num pequeno tamanho de amostra e também alguns serem ensaios clínicos de curta duração. Como pontos fortes, o facto de reunir uma diversidade de estudos recentes que abordam vários fatores diferentes e que reúnem os três elementos de interesse: Nutrição, Microbiota e AR.

Conclusões

Nesta revisão conclui-se que alterações da dieta podem ser benéficas para pacientes com Artrite Reumatoide, podendo reduzir a inflamação e assim atenuar os sintomas. Constatou-se que a dieta, parece influenciar a fisiopatologia da AR, potencialmente reduzindo a atividade da doença e melhorando o resultado. No entanto, existem questões pertinentes que permanecem por esclarecer sendo necessários mais estudos. Ficam como questões se as melhorias clínicas observadas nos estudos com as várias dietas se devem ao crescimento de uma microbiota seletiva; qual a relevância da permeabilidade intestinal uma vez que tanto a dieta como a microbiota modificam a sua funcionalidade e ainda se a modificam de forma independente ou sequencial, ou seja, dependendo da ação da dieta no microbioma.

A importância de perceber o papel da dieta e da microbiota no desenvolvimento da AR reside no facto de serem modificáveis podendo ser essa uma estratégia usada na prevenção e tratamento da doença.

Agradecimentos

O meu primeiro agradecimento é para a minha orientadora, Dr^a Inês Ruivo que se disponibilizou a receber-me e a ensinar-me desde o primeiro contacto, mantendo o compromisso até ao último dia e acredito que para a vida. Serei eternamente grata pela partilha de conhecimentos e de experiências; pela motivação e amor à profissão que partilhou comigo e por me fazer sentir envolvida em todos os processos.

Agradeço também ao meu coorientador, Prof. Rui Poínhos que esteve sempre presente, atento e preocupado ao longo de todo o estágio e na realização do trabalho complementar ajudando-me em todas as fases.

Não posso também deixar de agradecer à Prof. Bela Franchini, sempre disponível para todas as minhas dúvidas, medos e questões.

Quero também agradecer ao meu superior hierárquico Dr. João Pires, Técnico Coordenador do serviço de Imagiologia da ULS Matosinhos, local onde exerço funções, por todo o apoio que me facultou ao longo destes 4 anos da Licenciatura e por ter ajudado a tornar-se possível a concretização deste sonho.

Agradeço ao meu grande companheiro de viagem, João Teodósio, que foi sempre o ombro amigo, sábio e conselheiro que acolheu as minhas dúvidas e desesperos e que sempre acreditou em mim, mais que eu própria em algumas alturas.

E finalmente, agradeço aos meus pais, irmãos, cunhados e sobrinhas que me apoiaram e me encorajaram mesmo nos meus dias menos bons e à minha querida avó de 97 anos que sempre me disse que iria *“calhar tudo bem”*! E parece que tinhas razão avozinha!

A todos...o meu Muito Obrigada!

Referências

1. Reumatologia, S.P.d. *Sociedade Portuguesa de Reumatologia - Artrite Reumatoide*. 2022 [cited 2023; Available from: <https://spreumatologia.pt/artrite-reumatoide/>].
2. Alpízar-Rodríguez, D., A. Finckh, and B. Gilbert, *The Role of Nutritional Factors and Intestinal Microbiota in Rheumatoid Arthritis Development*. *Nutrients*, 2020. **13**(1).
3. Attur, M., et al., *Role of Intestinal Dysbiosis and Nutrition in Rheumatoid Arthritis*. *Cells*, 2022. **11**(15).
4. Vadell, A.K.E., et al., *Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis (ADIRA)-a randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity*. *Am J Clin Nutr*, 2020. **111**(6): p. 1203-1213.
5. Brandl, C., et al., *Crossing the barriers: Revisiting the gut feeling in rheumatoid arthritis*. *Eur J Immunol*, 2021. **51**(4): p. 798-810.
6. Anghel, D., et al., *Manipulation of the gut microbiome may be a promising pathogenic approach in rheumatic inflammatory diseases-A review*. *Romanian Journal of*. **124**(3): p. 267.
7. Bustamante, M.F., et al., *Design of an anti-inflammatory diet (ITIS diet) for patients with rheumatoid arthritis*. *Contemp Clin Trials Commun*, 2020. **17**: p. 100524.
8. Coras, R., et al., *Rheumatoid Arthritis Improvement After Exposure to an Anti-Inflammatory "ITIS" Diet Is Associated with Changes of Gut Microbiome and Systemic Metabolome*. *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*, 2020. **72**.
9. Coras, R., et al., *Baseline microbiome and metabolome are associated with response to ITIS diet in an exploratory trial in patients with rheumatoid arthritis*. *Clin Transl Med*, 2022. **12**(7): p. e959.
10. Coras, R., et al., *The "ITIS" Diet Improves Fatigue in Patients with Rheumatoid Arthritis and Is Associated with Changes in Metabolome and Fecal Microbiome*. *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*, 2021. **73**: p. 3547-3551.
11. Dürholz, K., et al., *Dietary Short-Term Fiber Interventions in Arthritis Patients Increase Systemic SCFA Levels and Regulate Inflammation*. *Nutrients*, 2020. **12**(10).
12. Häger, J., et al., *The Role of Dietary Fiber in Rheumatoid Arthritis Patients: A Feasibility Study*. *Nutrients*, 2019. **11**(10).
13. Hartmann, A.M., et al., *Efficacy of therapeutic fasting and plant-based diet in patients with rheumatoid arthritis (NutriFast): study protocol for a randomised controlled clinical trial*. *BMJ Open*, 2021. **11**(8): p. e047758.
14. Picchianti Diamanti, A., et al., *Impact of Mediterranean Diet on Disease Activity and Gut Microbiota Composition of Rheumatoid Arthritis Patients*. *Microorganisms*, 2020. **8**(12).
15. Cannarella, L.A.T., et al., *Mixture of probiotics reduces inflammatory biomarkers and improves the oxidative/nitrosative profile in people with rheumatoid arthritis*. *Nutrition*, 2021. **89**: p. 111282.
16. Rodrigues, G.S.P., et al., *Detection of Increased Relative Expression Units of Bacteroides and Prevotella, and Decreased Clostridium leptum in Stool Samples from Brazilian Rheumatoid Arthritis Patients: A Pilot Study*. *Microorganisms*, 2019. **7**(10).
17. Jeong, Y., et al., *Gut Microbial Composition and Function Are Altered in Patients with Early Rheumatoid Arthritis*. *J Clin Med*, 2019. **8**(5).

18. Trefflich, I., et al., *Is a vegan or a vegetarian diet associated with the microbiota composition in the gut? Results of a new cross-sectional study and systematic review*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020. **60**(17): p. 2990-3004.
19. Philippou, E., et al., *Rheumatoid arthritis and dietary interventions: systematic review of clinical trials*. Nutr Rev, 2021. **79**(4): p. 410-428.
20. Petersson, S., et al., *The Mediterranean diet, fish oil supplements and Rheumatoid arthritis outcomes: evidence from clinical trials*. AUTOIMMUNITY REVIEWS, 2018. **17**(11): p. 1105-1114.
21. Mitsou, E.K., et al., *Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population*. Br J Nutr, 2017. **117**(12): p. 1645-1655.
22. Ley, R.E., et al., *Obesity alters gut microbial ecology*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(31): p. 11070-5.
23. Sakaguchi, S., et al., *Regulatory T cells and immune tolerance*. Cell, 2008. **133**(5): p. 775-87.
24. Sonnenburg, E.D. and J.L. Sonnenburg, *Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates*. Cell Metab, 2014. **20**(5): p. 779-786.
25. Levy, M., et al., *Dysbiosis and the immune system*. Nat Rev Immunol, 2017. **17**(4): p. 219-232.

“Toda a verdade passa por três etapas:

Primeiro, é ridicularizada.

Segundo, é rejeitada com violência

Terceiro, é aceita como evidente por si própria”

Arthur Schopenhauer

