

O impacto sistêmico das alterações da microbiota intestinal em doenças autoimunes

The systemic impact of alterations in the intestinal microbiota on autoimmune diseases

El impacto sistémico de las alteraciones de la microbiota intestinal en enfermedades autoinmunes

Rafaela Cabeda¹, Ana Clara Bosa Gadini¹, Bruno Vinícius Fauth², Carolina Radaelli Fucina¹, Estela Anzolin Lorenzatto¹, Gabriele de Oliveira Schneider¹, Isabele Karkow Andreola³, Manuela Loeff Poglia¹, Maria Eduarda Kolling¹, Gabriel Cabeda Spalding Alves⁴.

RESUMO

Objetivo: Elucidar as repercussões que as alterações da microbiota intestinal acarretam no processo fisiopatológico das doenças autoimunes. **Revisão bibliográfica:** A microbiota é o conjunto de microorganismos que vivem nos intestinos humanos, representada por trilhões de bactérias, figurando número 10 vezes maior do que a quantidade de células humanas que compõem o corpo humano. Essa entidade estabelece complexas relações com o organismo humano, seja produzindo substâncias diversas; seja competindo por recursos, contra potenciais patógenos; ou seja, interagindo com o sistema imunológico. Nesse contexto, alterações dessa microbiota podem causar desequilíbrios nessas complexas interações, podendo trazer prejuízo ao organismo, sendo demonstrado, neste artigo, sobre o pano de fundo de doenças como diabetes mellitus tipo 1, artrite reumatóide, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico e doença celíaca. **Considerações finais:** Investigar e compreender melhor essas relações entre microbiota e doenças autoimunes abre caminho para novas estratégias de tratamento e de prevenção de doenças, potencialmente melhorando a qualidade de vida dos pacientes afetados por essas condições complexas.

Palavras-chave: Microbiota, Microbioma gastrointestinal, Doenças autoimunes.

ABSTRACT

Objective: To elucidate the repercussions that alterations in the intestinal microbiota have on the pathophysiological processes of autoimmune diseases. **Literature review:** The microbiota is the set of microorganisms that live in the human intestines, representing trillions of bacteria, a number 10 times greater than the amount of human cells that make up the human body. This entity establishes complex relationships with the human organism, either by producing various substances, competing for resources against potential pathogens, or interacting with the immune system. In this context, alterations in this microbiota can cause

¹ ATITUS Educação, Passo Fundo - RS.

² Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo – RS.

³ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ), Ijuí - RS.

⁴ Hospital Divina Providência (HDP), Porto Alegre - RS.

imbalances in these complex interactions, potentially harming the organism, as demonstrated in this article against the backdrop of diseases such as type 1 diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and celiac disease. **Final considerations:** Investigating and better understanding these relationships between microbiota and autoimmune diseases opens the way for new therapeutic and preventive strategies, potentially improving the quality of life of patients affected by these complex conditions.

Keywords: Microbiota, Gastrointestinal microbiome, Autoimmune diseases.

RESUMEN

Objetivo: Elucidar las repercusiones que las alteraciones de la microbiota intestinal acarrear en el proceso fisiopatológico de las enfermedades autoinmunes. **Revisión bibliográfica:** La microbiota es el conjunto de microorganismos que viven en los intestinos humanos, representando trillones de bacterias, figurando un número 10 veces mayor que la cantidad de células humanas que componen el cuerpo humano. Esta entidad establece relaciones complejas con el organismo humano, ya sea produciendo sustancias diversas; compitiendo por recursos, contra potenciales patógenos; o interactuando con el sistema inmunológico. En este contexto, las alteraciones de esta microbiota pueden causar desequilibrios en estas complejas interacciones, pudiendo traer perjuicio al organismo, como se demuestra en este artículo, sobre el fondo de enfermedades como diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y enfermedad celíaca. **Consideraciones finales:** Investigar y comprender mejor estas relaciones entre microbiota y enfermedades autoinmunes abre camino para nuevas estrategias terapéuticas y preventivas, potencialmente mejorando la calidad de vida de los pacientes afectados por estas condiciones complejas.

Palabras clave: Microbiota, Microbioma gastrointestinal, Enfermedades autoinmunes.

INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal, que consiste em uma vasta e diversificada coleção de microrganismos, abrangendo bactérias, fungos e vírus, desempenha um papel fundamental na saúde humana. Foi estimado que essa comunidade microbiana contém cerca de 400 trilhões de bactérias, uma quantidade dez vezes maior do que a contagem total de células humanas no corpo (PELÁEZ JP, et al., 2023). O estabelecimento da microbiota intestinal começa em um estágio inicial da vida, com influências notáveis originadas da membrana mucosa do canal vaginal durante o parto, da pele da mãe e do ambiente circundante.

A exposição contínua a várias fontes ambientais e dietéticas influencia a composição da microbiota, demonstrando variações significativas na saúde e no crescimento de um indivíduo (BÄCKHED F, et al., 2015). A microbiota intestinal desempenha funções essenciais, como sintetizar vitaminas e neurotransmissores, fortalecer a barreira intestinal contra patógenos e impedir o crescimento de microrganismos nocivos ao competir com agentes patogênicos. No entanto, alterações na composição da microbiota, denominadas disbiose, podem impedir essas funções, resultando na produção de toxinas e ativação patológica do sistema imunológico, o que poderia contribuir para o desenvolvimento de doenças autoimunes (CHANG C e LIN H, 2016).

Além de impactar a resposta imune, alterações específicas na microbiota intestinal estão associadas a distúrbios autoimunes como diabetes mellitus tipo 1 (DM1), esclerose múltipla (EM), artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistémico (LES) e doença celíaca (DC). Nesse contexto, achados como o declínio de bactérias benéficas e o aumento da permeabilidade intestinal, podem intensificar a inflamação e promover uma reação autoimune não regulada, ressaltando a necessidade de compreender melhor essas interações para o avanço de novas medidas terapêuticas e preventivas (DE OLIVEIRA GLV, et al., 2017; BELKAID Y e HAND TW, 2014). Portanto, este trabalho apresentou como objetivo elucidar as repercussões que as alterações na microbiota intestinal acarretam no processo fisiopatológico das doenças autoimunes.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Microbiota Intestinal

Microbiota intestinal representa um conjunto de microorganismos que habitam as diversas superfícies do corpo humano, compreendendo bactérias, fungos e vírus. Estima-se que essa população conte com a participação de, aproximadamente, 400 trilhões de bactérias, representando número maior do que a quantidade de células humanas que compõem o corpo (PELÁEZ JP, et al., 2023; KINASHI Y e HASE K, 2021). Variadas são as fontes para aquisição de componentes da microbiota. Possivelmente, aquela com a qual se tem contato mais precocemente é a mucosa do canal vaginal, com a qual esse contato ocorre no momento do parto de um indivíduo. Nessa mesma linha de raciocínio, a pele da mãe e, em alguns casos, suas excretas desempenham, similarmente, esse papel de fonte. Finalmente, o ambiente em que o indivíduo se insere e quaisquer objetos com os quais ele interage inoculam germes e, portanto, muda a composição de sua flora bacteriana também.

A exemplo disso, pode-se citar as diferenças entre microbiotas de crianças que receberam leite materno em comparação àquelas que receberam leite industrializado (BÄCKHED F, et al., 2015). Dentre as funções desempenhadas por esse conjunto de microorganismos, pode-se citar, a produção de substâncias úteis ao organismo, como vitaminas e neurotransmissores, o fortalecimento da barreira intestinal contra patógenos, e o impedimento da proliferação de patógenos nas superfícies do corpo, por mecanismo de competição entre germes simbiotes e parasitas. Cabe notar que, em situações de alterações da composição da microbiota, sua relação com o seu hospedeiro pode se tornar de disbiose, produzindo toxinas ou ativando patologicamente o sistema imunológico (CHANG C e LIN H, 2016).

Sistema Imunológico

O sistema imunológico é composto por um conjunto de células, tecidos e órgãos que interagem entre si com o objetivo de defender o corpo contra organismos patogênicos. Este sistema age por duas linhas de defesa: a imunidade inata e a imunidade adaptativa, cada uma desempenhando um papel crucial na manutenção da homeostase e na resposta a infecções (LEVY M, et al., 2017). A imunidade inata é a primeira linha de defesa e age de forma não específica contra os patógenos, oferecendo uma resposta rápida e imediata. Entre os componentes estão as barreiras físicas, como a pele e as mucosas, que impedem a entrada de microorganismos no corpo.

Além disso, células fagocíticas, como neutrófilos e macrófagos, englobam e destroem patógenos, enquanto proteínas do sistema complemento ajudam a eliminar células infectadas ou danificadas, promovendo a inflamação e a defesa contra infecções (ABBAS AK, et al., 2018). Além disso, a imunidade adaptativa constitui a segunda linha de defesa, sendo altamente específica. Os linfócitos T e B são os principais atores dessa resposta. Os linfócitos B são responsáveis pela produção de anticorpos que neutralizam patógenos, enquanto os linfócitos T desempenham diversas funções, incluindo a destruição de células infectadas e a coordenação de outras células imunológicas.

Em particular, os linfócitos T auxiliares (CD4) coordenam a resposta imune, enquanto os linfócitos T citotóxicos (CD8) destroem diretamente as células infectadas (MOUSA WK, et al., 2022). A regulação desse sistema é organizada por uma rede de sinais químicos, como citocinas e quimiocinas, que mediam a comunicação entre as células imunológicas. Assim, ocorre a modulação da intensidade e a duração das respostas imunológicas, garantindo que o organismo possa responder de maneira eficaz às ameaças sem causar danos excessivos aos próprios tecidos (CHRISTOVICH A e LOU XM, 2022).

Doenças Autoimunes

As doenças autoimunes são síndromes decorrentes do reconhecimento patológico de antígenos dos tecidos do organismo como estranhos, isto é não próprios, acarretando lesão tecidual e manifestações locais e sistêmicas. Essa reação inadequada pode levar a manifestações locais e sistêmicas, variando amplamente em gravidade e abrangência (KINASHI Y e HASE K, 2021). Um dos mecanismos fundamentais nas doenças autoimunes é a produção de autoanticorpos. Esses autoanticorpos podem causar danos diretos às células e

tecidos ou provocar respostas inflamatórias que intensificam a doença. Além disso, células T autorreativas têm um papel crucial nesses distúrbios, pois reconhecem e atacam os autoantígenos, prolongando a resposta imunológica contra os próprios tecidos do corpo (LEVY M, et al., 2017).

A etiologia é multifatorial e ainda não completamente elucidada, envolvendo a interação entre fatores genéticos, hormonais e ambientais. Nesse contexto, fatores ambientais, como infecções e alterações na microbiota, são considerados gatilhos importantes que podem iniciar ou exacerbar a resposta autoimune (AN J, et al., 2022). No que tange as manifestações clínicas, podem variar significativamente entre os indivíduos, uma vez que a localização do ataque autoimune, a intensidade da resposta imune e a suscetibilidade genética de cada pessoa contribuem para a variedade dos sintomas observados (DE OLIVEIRA GLV, et al., 2017).

Fisiopatologia da relação entre microbiota intestinal e doenças autoimunes

A microbiota intestinal, composta por bactérias, vírus, fungos e outros microrganismos, desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase imunológica. Nessa perspectiva, a disbiose adquire papel significativo, uma vez que pode ter repercussões negativas sobre a função imunológica, contribuindo para o desenvolvimento ou agravamento de doenças autoimunes (BELKAID Y e HAND TW, 2014). Em cenário de disbiose, pode-se observar redução da diversidade de organismos comensais na microbiota intestinal; e disfunções nas interações entre as células do sistema imunológico, acarretando ativação exacerbada ou patológica de células T, com surgimento de formas auto-reativas desses linfócitos e com redução da população de células T reguladoras (Treg), as quais, fisiologicamente, tem função de suprimir a ação exacerbada dos demais linfócitos dessa classe.

Paralelamente, esses linfócitos T autorreativos ativam linfócitos B, culminando na produção de autoanticorpos, que agem como mediadores para a inflamação crônica e o dano tecidual observados nas doenças autoimunes. Outros fenômenos notados nesse tipo de cenário incluem o aumento da permeabilidade intestinal, o qual facilita a passagem de antígenos luminiais e outros produtos de origem bacteriana através da lâmina própria, contribuindo para processo inflamatório local e, à passagem dessas substâncias à corrente sanguínea, sistêmico (MIYAUCHI E, et al., 2023; CHANG C e LIN H, 2016).

Dessa forma, o trato gastrointestinal, atuando como interface entre o ambiente e o organismo, desempenhando papel importante no contexto das relações entre os componentes do sistema imunológico. Alterações na composição da microbiota e aumento da permeabilidade intestinal estão fortemente associadas a processos inflamatórios observáveis em doenças autoimunes, influenciando a homeostase imunológica (LOPEZ RN, et al., 2023).

Relação Clínica entre microbiota intestinal e doenças autoimunes

Diabetes Mellitus Tipo 1

Diabetes Mellitus tipo 1 é uma condição clínica crônica e autoimune gerada a partir da destruição, mediada por células T CD4 e células T CD8, das células beta pancreáticas. Esse ataque à célula beta acarreta insuficiência pancreática endócrina, com necessidade de uso de insulina exógena para manter a glicemia em níveis adequados (KNIP M e SILJANDER H, 2016). Entre os fatores genéticos, surge uma associação notável com alelos específicos do complexo principal de histocompatibilidade (HLA), elevando a suscetibilidade à doença. No entanto, fatores genéticos isolados são insuficientes para elucidar o aumento da prevalência de DM1, indicando o envolvimento importante de fatores ambientais em sua etiologia. Nesse contexto, a microbiota intestinal apresenta um papel significativo ao influenciar a modulação do sistema imunológico e, assim, contribuir para o desencadeamento de respostas autoimunes (OPAZO MC, et al., 2018).

Estudos sugerem que o declínio das bactérias produtoras de butirato, um ácido graxo de cadeia curta com atributos antiinflamatórios, pode comprometer a integridade da barreira intestinal. A quebra dessa barreira permite a translocação de componentes bacterianos para a circulação sistêmica, potencialmente instigando respostas imunes anormais direcionadas às células beta pancreáticas e promovendo a autoimunidade (VATANEN T, et al., 2016). Da mesma maneira, a interação entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico pode influenciar a expressão de genes associados ao DM1. Alterações na composição

microbiana podem alterar a apresentação de antígenos intestinais e a ativação de células T autorreativas, exacerbando a reação autoimune. A compreensão desses mecanismos pode oferecer informações valiosas para novas estratégias terapêuticas com foco na modulação da microbiota para prevenir ou retardar a progressão do DM1 (MARIETTA EV, et al., 2015).

Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla é uma doença autoimune crônica que afeta o sistema nervoso central (SNC), caracterizada por inflamação, dano à mielina e, eventualmente, lesões neurodegenerativas. Essa condição envolve a ativação inadequada do sistema imunológico contra componentes do próprio sistema nervoso central resultando em ataques repetidos ao tecido nervoso. Esse dano ao SNC ocasiona alterações visuais, fadiga, dificuldades motoras, distúrbios sensoriais e fraqueza muscular. A natureza progressiva da EM faz com que, ao longo do tempo, os danos se tornem permanentes, levando a um declínio funcional significativo (MIYAUCHI E, et al., 2023; CRISPIM J, 2024).

Recentemente, a microbiota intestinal tem sido implicada na patogênese da EM, destacando a importância do eixo intestino-cérebro. Esse eixo refere-se à comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central e o sistema gastrointestinal, mediada por mecanismos neurais, imunológicos e hormonais. Estudos sugerem que a disbiose intestinal pode desempenhar um papel crucial na modulação do sistema imunológico e, conseqüentemente, no desenvolvimento da EM. Em particular, o aumento da permeabilidade intestinal, pode permitir que produtos bacterianos e outros antígenos entrem na circulação sistêmica, promovendo a inflamação sistêmica que contribui para a neuroinflamação observada na EM (CHRISTOVICH A e LOU XM, 2022; DE OLIVEIRA GLV, et al., 2017).

Artrite Reumatóide

A Artrite Reumatóide é uma patologia autoimune sistêmica caracterizada pela inflamação crônica de múltiplas articulações, levando à destruição progressiva do tecido articular. A resposta imunológica desregulada na AR envolve o ataque do sistema imunológico contra os próprios tecidos articulares, resultando na produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6).

Esse processo inflamatório crônico promove a formação de tecido inflamatório conhecido como *pannus*, que se desenvolve sobre a cartilagem e o osso subjacente, eventualmente levando à erosão articular, dor, deformidade e perda de função nas articulações afetadas (JIAO Y, et al., 2020). Além da predisposição genética, fatores ambientais desempenham um papel crucial no desenvolvimento e progressão da AR. Dentro desse contexto, a microbiota intestinal e oral tem atraído crescente atenção como fator ambiental relevante. A disbiose pode alterar a resposta imunológica do hospedeiro, favorecendo a inflamação sistêmica e local, o que pode contribuir para a patogênese da AR (DE LUCA F e SHOENFELD Y, 2019; BRUSCA SB, et al., 2014).

Estudos realizados com amostras fecais de pacientes com AR e de indivíduos saudáveis identificaram que portadores de AR, especialmente com sintomas graves, apresentam uma depleção de espécies de bactérias *Haemophilus* na microbiota intestinal. Essa espécie de bactérias apresenta um papel protetor no microbioma, podendo ajudar a regular as respostas imunes e manter um ambiente inflamatório equilibrado. Assim, a depleção pode levar à disbiose e perturbar a homeostase imunológica (ROGERS GB, 2015).

Lúpus Eritematoso Sistêmico

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença autoimune crônica que cursa com inflamação e danos em vários órgãos, como pele, articulações, rins e sistema nervoso central. Caracteriza-se por uma inflamação generalizada que pode levar a danos significativos e comprometimento funcional dos órgãos afetados. A patogênese do LES envolve uma interação entre fatores genéticos e ambientais, que juntos desencadeiam uma resposta imune desregulada. Alterações genéticas predisponentes podem aumentar a suscetibilidade à doença, enquanto fatores ambientais, como infecções podem atuar como gatilhos que precipitam o início ou a exacerbção da condição (JOHNSON BM, et al., 2020). A relação entre LES e disbiose intestinal tem sido

objeto de estudo crescente, uma vez que mudanças na microbiota intestinal podem influenciar a progressão da doença.

Estudos realizados com pacientes portadores de LES e indivíduos saudáveis, apresentaram como resultados a diminuição das bactérias *Firmicutes* e um aumento nas bactérias *Bacteroides* nos pacientes com LES. Essas alterações na microbiota intestinal podem impactar negativamente a homeostase imunológica, exacerbando a resposta inflamatória associada ao LES (OPAZO MC, et al., 2018). Da mesma maneira, a disbiose intestinal pode contribuir para a produção de autoanticorpos, como os dirigidos contra o Ro60, um antígeno conhecido por estar associado ao LES. A presença desses autoanticorpos pode intensificar a resposta autoimune e promover uma inflamação sistêmica mais grave. Assim, a interação entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico pode desempenhar um papel relevante na modulação da atividade da doença e na resposta inflamatória observada em pacientes com LES (KIM JW, et al., 2019; WU WH, et al., 2020).

Doença Celíaca

A doença celíaca é uma desordem autoimune crônica que afeta principalmente o intestino delgado em indivíduos geneticamente predispostos. Essa condição é desencadeada pela ingestão de glúten, uma proteína encontrada no trigo, cevada e centeio. Nesse contexto, indivíduos com DC ao consumirem glúten, seu sistema imunológico ataca erroneamente o revestimento do intestino delgado, causando inflamação e danos às vilosidades. Esse dano prejudica a capacidade do intestino de absorver nutrientes adequadamente, resultando em sintomas gastrointestinais, como diarreia, dor abdominal, inchaço e má absorção de nutrientes (LEONARD MM, et al., 2021). A relação entre a microbiota intestinal e DC tem sido objeto de crescente interesse de pesquisas, em virtude do microbioma desempenhar um papel significativo no desenvolvimento e progressão dessa condição.

Nesse sentido, a microbiota desempenha função na modulação da resposta imune ao glúten, influenciando a suscetibilidade à doença celíaca. Além disso, estudos realizados com pacientes portadores DC e indivíduos saudáveis demonstraram que pessoas com essa patologia apresentam diminuição da produção de butirato, um ácido graxo de cadeia curta que pode comprometer a integridade da barreira intestinal (CHEN J e VITETTA L, 2021). Da mesma maneira, o microbioma intestinal pode afetar a eficácia de uma dieta sem glúten, a qual é o principal tratamento para a doença celíaca. Dessa forma, a microbiota intestinal saudável é essencial para manter a função da barreira intestinal e promover a tolerância imunológica, que são cruciais para o controle da DC (WU X, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, é fundamental reconhecer o papel central da microbiota intestinal na regulação da resposta imunológica do corpo humano. A microbiota, que é a comunidade de micro-organismos residente no intestino, exerce uma influência significativa sobre o sistema imunológico, ajudando a manter o equilíbrio e a resposta apropriada a patógenos e a substâncias não familiares. No entanto, quando ocorre um desequilíbrio nesta comunidade podem surgir efeitos adversos significativos, incluindo o desenvolvimento de patologias no sistema imunológico. Essas situações de disbiose são frequentemente associadas a redução na diversidade de bactérias benéficas e a aumento da permeabilidade intestinal, que podem comprometer a função de barreira do intestino e permitir a passagem de substâncias indesejadas à corrente sanguínea. Além disso, a disbiose pode ser exacerbada por uma série de fatores, incluindo a interação com o ambiente, fatores genéticos e hormonais, que, em conjunto, podem influenciar o estado da microbiota intestinal. Esses fatores podem desempenhar um papel crucial no desenvolvimento e agravamento de doenças autoimunes, como diabetes tipo 1, esclerose múltipla, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e doença celíaca. As mudanças na microbiota intestinal podem levar a uma ativação inadequada do sistema imunológico, contribuindo para a resposta autoimune e a inflamação crônica associada a essas condições. Portanto, é essencial compreender que a saúde intestinal vai além do trato digestivo, impactando a modulação da resposta imunológica em todo o organismo. Investigar as complexas relações entre a microbiota intestinal e as doenças autoimunes é crucial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e preventivas. A

melhoria do conhecimento sobre esses mecanismos pode levar a abordagens mais eficazes para gerenciar e potencialmente mitigar o impacto dessas condições complexas, proporcionando uma melhor qualidade de vida para os pacientes afetados.

REFERÊNCIAS

1. ABBAS AK, et al. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. Elsevier, 2018; 22.
2. AN J, et al. The role of intestinal mucosal barrier in autoimmune disease: A potential target. *Frontiers in Immunology*, 2022; 13: 871713.
3. BÄCKHED F, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell host & microbe*, 2015; 17(6): 852.
4. BELKAID Y e HAND TW. Role of the Microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 2014; 157(1): 121–141.
5. BRUSCA SB, et al. Microbiome and mucosal inflammation as extra-articular triggers for rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Current Opinion in Rheumatology*, 2014; 26(1): 101–107.
6. CHANG C e LIN H. Dysbiosis in gastrointestinal disorders. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 2016; 30(1): 3–15.
7. CHEN J e VITETTA L. Intestinal dysbiosis in celiac disease: Decreased butyrate production may facilitate the onset of the disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2021; 118(41): 2113655118.
8. CHRISTOVICH A e LUO XM. Gut Microbiota, leaky gut, and autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 2022; 13: 946248.
9. CRISPIM J. Sistema Nervoso e Doenças Autoimunes: uma revisão. *Revista Inova Saúde*, 2024; 14(5): 2117–2460.
10. DE LUCA F e SHOENFELD Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Immunology*, 2019; 195(1): 74–85.
11. DE OLIVEIRA GLV, et al. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology*, 2017; 152: 1-12.
12. JIAO Y, et al. Crosstalk between gut Microbiota and innate immunity and its implication in autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 2020; 11: 282.
13. JOHNSON BM, et al. Gut microbiota differently contributes to intestinal immune phenotype and systemic autoimmune progression in female and male lupus-prone mice. *Journal of Autoimmunity*, 2020; 108(102420): 102420.
14. KIM JW, et al. Recent advances in our understanding of the link between the intestinal Microbiota and systemic lupus erythematosus. *International journal of molecular sciences*, 2019; 20(19): 4871.
15. KINASHI Y e HASE K. Partners in leaky gut syndrome: Intestinal dysbiosis and autoimmunity. *Frontiers in immunology*, 2021; 12: 673708.
16. KNIP M e SILJANDER H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews. Endocrinology*, 2016; 12(3): 154–167.
17. LEONARD MM, et al. Microbiome signatures of progression toward celiac disease onset in at-risk children in a longitudinal prospective cohort study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2021; 118(29): 2020322118.
18. LEVY M, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews. Immunology*, 2017; 17(4): 219–232.
19. LOPEZ RN, et al. Differences in gut microbiome profile between healthy children and children with inflammatory bowel disease and/or autoimmune liver disease: A case-control study. *Pathogens*, 2023; 12(4): 585.
20. MOUSA WK, et al. Microbial dysbiosis in the gut drives systemic autoimmune diseases. *Frontiers in immunology*, 2022; 13: 906258.
21. MIYAUCHI E, et al. The impact of the gut microbiome on extra-intestinal autoimmune diseases. *Nature Reviews Immunology*, 2023; 23(1): 9–23.

22. OPAZO MC, et al. Intestinal Microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. *Frontiers in microbiology*, 2018; 9: 432.
23. PELÁEZ JP, et al. Relación de la microbiota intestinal con enfermedades autoinmunes. *Revista Vive*, 2023; 6 (16): 142–153.
24. ROGERS GB. Germs and joints: the contribution of the human microbiome to rheumatoid arthritis. *Nature medicine*, 2015; 21(8): 839–841.
25. VATANEN T, et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell*, 2016; 165(4): 1551.
26. WU WJH, et al. Intestinal microbes in autoimmune and inflammatory disease. *Frontiers in Immunology*, 2020; 11: 597966.
27. WU X, et al. Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. *Annals of medicine*, 2021; 53(1): 1797–1805.