



Lúpus eritematoso sistêmico: uma análise da interação da doença com a microbiota intestinal e seus possíveis tratamentos

Systemic lúpus erythematosus: na analysis of the interaction of the disease with the intestinal microbiota and its possible treatments

Lupus eritematoso sistêmico: um análisis de la interacción de la enfermedad com la microbiota intestinal y sus posibles tratamientos

Isabela Dala Pedra Cadan¹, Vitória Karlyse Alves Guaita Calixto¹, Bianca AltrãoRatti Paglia¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar a interação entre a disbiose intestinal e o desenvolvimento do lúpus eritematoso sistêmico, suas possíveis complicações e quais tratamentos podem intervir na microbiota intestinal a fim de melhorar o prognóstico da doença. **Revisão Bibliográfica:** O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune crônica, caracterizada pela geração de autoanticorpos que podem causar danos em vários órgãos, como a pele, o rim e o sistema nervoso central. Desse modo, avaliar como a alteração da microbiota pode afetar o desenvolvimento e a progressão da doença é de suma importância. A alteração na composição da microbiota pode levar a mudanças na barreira intestinal, reduzindo sua interação e permitindo que microrganismos entrem na circulação sanguínea. A associação desses microrganismos com o sistema imune pode ativar mecanismos do sistema imune inato e adaptativo, gerando autoanticorpos. **Considerações finais:** Portanto, é de suma importância avaliar os fatores que levam à disbiose e como essa interação afeta a evolução do lúpus eritematoso sistêmico, além de verificar os possíveis tratamentos disponibilizados, como o uso de pré e probióticos, glicocorticoides, antibióticos e transplantes fecais, que podem auxiliar na melhora da qualidade de vida do paciente.

Palavras-Chaves: Lúpus eritematoso sistêmico, Disbiose, Nefrite lúpica, Tratamento.

ABSTRACT

Objective: Explore the interaction between intestinal dysbiosis and the development of lupus erythematosus, its associated complications, and the potential treatments that target the intestinal microbiota to improve the disease prognosis. **Literature review:** Systemic lupus erythematosus is a chronic autoimmune disorder characterized by the generation of autoantibodies, which can cause multi-organ damage, particularly affecting the skin, kidney, and central nervous system. Understanding how changes in the microbiota affect the development and progression of the disease is crucial. Alterations in the composition of the intestinal microbiota, leading to dysbiosis, can compromise the intestinal barrier, reducing its interaction and allowing microorganisms to enter the bloodstream. These microorganisms, once in the blood, interact with the immune system and can trigger both innate and adaptive immune responses, contributing to the generation of autoantibodies. **Final Considerations:** Therefore, it is extremely important to evaluate the factors that lead to dysbiosis and how this interaction affects the evolution of systemic lupus erythematosus, in addition to checking the possible treatments available, such as the use of pre and probiotics, glucocorticoids, antibiotics and fecal transplants, which can help improve the patient's quality of life.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Dysbiosis, Lupus nephritis, Treatment.

¹ Universidade Cesumar (UniCesumar), Maringá - PR.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la interacción entre la disbiosis intestinal y el desarrollo del lupus eritematoso sistémico, sus posibles complicaciones y qué tratamientos pueden intervenir en la microbiota intestinal para mejorar el pronóstico de la enfermedad. **Revisión de la literatura:** El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune crónica, caracterizada por la generación de autoanticuerpos que pueden causar daños en varios órganos como la piel, los riñones y el sistema nervioso central. De esta manera, evaluar cómo la alteración de la microbiota puede afectar el desarrollo y progresión de la enfermedad es de suma importancia. La alteración en la composición de la microbiota puede llevar a cambios en la barrera intestinal, reduciendo su interacción y permitiendo que microorganismos entren en la circulación sanguínea. La asociación de estos microorganismos con el sistema inmune puede activar mecanismos del sistema inmunológico innato y adaptativo, generando autoanticuerpos. **Consideraciones finales:** Por lo tanto, es de suma importancia evaluar los factores que conducen a la disbiosis y cómo esta interacción afecta la evolución del lupus eritematoso sistémico, además de verificar los posibles tratamientos disponibles, como el uso de prebióticos y probióticos, glucocorticoides, antibióticos y trasplantes fecales, que pueden ayudar a mejorar la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, Disbiosis, Nefritis lúpica, Tratamiento.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, crônica e inflamatória, que, segundo Zhao M, et al. (2024), afeta predominantemente mulheres em idade fértil, com uma proporção de mulheres para homens de 10:1. Sendo caracterizado pela ativação anormal de linfócitos T e B, produção de autoanticorpos, ativação do sistema complemento e formação de complexos imunes; por isso, esses processos são capazes de gerar danos em vários órgãos e tecidos, como a pele, articulações, rins, pulmões, coração e trato gastrointestinal. Diante da quantidade de sistemas que podem ser afetados e suas possíveis consequências ao organismo, é de grande importância médica que este assunto seja estudado, a fim de entender o que pode ser feito pelos indivíduos que apresentam esse estado de doença e descobrir novas formas de ajudá-los.

Além disso, acreditava-se que essa manifestação estava envolvida apenas com fatores genéticos e ambientais, no entanto, estudos recentes descobriram que existem outros fatores importantes relacionados ao seu desenvolvimento, como o desequilíbrio imunológico, a perda de função da barreira intestinal e os hormônios sexuais. Com relação à perda da função da barreira intestinal e ao desequilíbrio da microbiota intestinal, sabe-se que, em indivíduos hígidos, as células epiteliais intestinais estão unidas por proteínas que formam uma barreira física; no entanto, nos indivíduos com LES, essa barreira se encontra prejudicada, levando a um aumento da permeabilidade intestinal, permitindo que patógenos, bactérias e toxinas, que estavam contidas por essas proteínas, extravasem do lúmen intestinal e migrem para outros órgãos, desencadeando a síntese de autoanticorpos e, conseqüentemente, um mimetismo molecular (PAN Q, et al., 2021).

Quando se trata da fisiopatologia, boa parte dela não está clara, como, por exemplo, se a disbiose é uma causa da quebra da barreira intestinal ou uma consequência da mesma; no entanto, apesar de não se saber exatamente sua patogênese, as evidências destacam que a quebra da barreira intestinal é um fator essencial para o desenvolvimento do LES. Além dessa relação, a composição alterada da microbiota também é um fator importante, demonstrando que há um aumento de Proteobactérias, Bacteroidetes e Actinobactérias, e a diminuição de Firmicutes (ZHANG L, et al., 2021); o que caracteriza uma redução da riqueza e da diversidade da microbiota, quando comparado a pacientes saudáveis.

O presente estudo também procura avaliar como esse quadro patológico e a constante disbiose intestinal afetam a progressão da doença. Uma das principais complicações relacionadas ao LES é a nefrite lúpica, que acomete pelo menos 50% dos pacientes. Sua etiopatogenia envolve interação complexa de predisposição genética e gatilhos ambientais que resultam na perda da autolerância e no dano celular (DOBROWOLSKI C, et al., 2025).

Diante do que foi exposto sobre a microbiota e a disbiose, uma alternativa de tratamento que vem sendo estudada é a possibilidade do uso de probióticos e prebióticos, que apresentam potencial na regulação do estado inflamatório do ambiente intestinal e, com isso, uma redução da síntese de autoanticorpos, o que, consequentemente, reduziria a gravidade do lúpus (ZHANG L, et al., 2021). Além disso, outra possibilidade, que ainda está em estudo, seria o transplante de microbiota fecal (FMT), que seria capaz de melhorar a disbiose da microbiota intestinal (PAN Q, et al., 2021).

Portanto, por meio deste trabalho, buscou-se avaliar a relação do lúpus eritematoso sistêmico com a disbiose intestinal e a quebra da barreira intestinal, além dos possíveis tratamentos disponíveis até o ano de 2025. Para atingir tal fim, buscou-se elaborar um apanhado geral sobre as causas e as consequências da disbiose intestinal e a quebra da barreira intestinal, como as complicações da doença são geradas a partir desse desequilíbrio e quais as vantagens e desvantagens dos tratamentos disponíveis para essas condições.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Relação da microbiota intestinal e o lúpus eritematoso sistêmico

O estudo demonstrou a importância da análise da interação entre Lúpus Eritematoso Sistêmico e a relação com a microbiota intestinal, visto que a incidência e prevalência global estimada é de 5,14 para 100.000 pessoas/ano e 43,7/100.000 pessoas/ano, respectivamente (YAO K, et al., 2023). Ao analisar a literatura, percebe-se que sua frequência é predominante em mulheres em idade fértil e que atinge um variado número de órgãos, como pele, articulações, rins, pulmões, coração e trato gastrointestinal, caracterizando os sintomas da doença como febre, emagrecimento, manchas na pele, dores articulares, hipertensão e problemas renais. Portanto, é notável que o lúpus leva à diminuição da qualidade de vida devido aos sintomas e às complicações desencadeadas pelo processo doentio.

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é caracterizado pela desregulação da rede imunológica, que sofre uma errônea ativação das células T e B, alteram a autoexposição ao antígeno e causam prejuízo nas vias apoptóticas, resultando em produção exacerbada de autoanticorpos (ZHANG L, et al., 2021). A disfunção das células B ainda é considerada o fator-chave para desregulação imunológica, resultando na produção de autoanticorpos no LES. Além desse fator, ocorre a exposição do material nuclear às células apresentadoras de antígenos, devido à eliminação ineficaz de detritos celulares (MOHD R, et al., 2023).

Segundo a literatura, o LES pode ser desencadeado por fatores genéticos, hormonais e ambientais, embora a causa ainda seja desconhecida. O que torna a análise sobre a interação da microbiota com o desenvolvimento e o agravamento da doença, um estudo relevante, visto que a microbiota conecta efetores ambientais externos com o sistema imunológico, contribuindo para a tolerância de autoantígenos externos e inocentes. De acordo com Mohd R, et al. (2023), a homeostase intestinal mantém a função do metabolismo alimentar do hospedeiro, a barreira protetora e regulação imunológica. Yao K, et al. (2023) também relatou que pacientes saudáveis impedem que o conteúdo luminal e a imunoglobulina G (IgG) vazem para o lúmen intestinal. No entanto, quando ocorre a disbiose intestinal e consequente interrupção da função imunológica, o processo inflamatório é induzido e a sensibilização do sistema imunológico leva a doenças autoimunes. O resultado de recentes descobertas, é portanto, de que a microbiota intestinal é um fator ambiental contribuidor para o desenvolvimento do Lúpus Sistêmico Eritematoso (YAO K, et al., 2023).

Existem diversos mecanismos que alteram a comunidade intestinal, como histórico genético, hábitos alimentares, idade, sexo, consumo de antibióticos e estado geral de saúde do hospedeiro. Essas situações podem levar a disbiose intestinal, provocando um aumento da permeabilidade da membrana do intestino por meio do comprometimento da junção estreita e barreira mucosa, o que altera a composição de metabólitos intestinais (MOHD R, et al., 2023). Bactérias utilizam de mecanismos como intestino permeável e cavalo de Troia para se disseminarem pelo organismo, apoiando o estabelecimento do fagoma intracorporal e atuando como um novo Sistema imunológico inato no corpo. Dessa forma os bacteriófagos podem afetar o comportamento das células do sangue periférico (PBMC) agravando a patogênese da doença (GUO G, et al., 2020).

O defeito na função da barreira foi observado em sangue de camundongos com lúpus, que apresentaram níveis de lipopolissacarídeos de endotoxina (LPS), componente da parede celular de bactérias gram-negativas, como sendo o responsável pelo dano intestinal, causado pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias e de autoanticorpos. Desse modo, concluiu-se, por meio do estudo, que a reatividade cruzada entre antígenos bacterianos com autoanticorpos específicos é o principal fator da síndrome do intestino permeável no lúpus (MOHD R, et al., 2023). No caso de indivíduos com Lúpus Eritematoso Sistêmico, o aumento da permeabilidade intestinal permitiu que patógenos, toxinas e bactérias ultrapassassem o lúmen e migrassem para outros órgãos, gerando uma reatividade cruzada, síntese de autoanticorpos e conseqüentemente, um mimetismo molecular (PAN Q, et al., 2021).

A interrupção da homeostase intestinal e o aumento da permeabilidade intestinal foram analisados em paciente com LES, esses indivíduos apresentaram aumento significativo de calprotectina (biomarcador de função de barreira intestinal prejudicada) e níveis séricos de CD14 solúvel, α 1-glicoproteína ácida e LPS elevados, indicando comprometimento da barreira intestinal e translocação bacteriana (ZHAO M, et al., 2024). De acordo com Yao K, et al. (2023) também foram encontradas, nas amostras de fezes de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, um aumento de IgG, albumina fecal e calprotectina.

Além do aumento da permeabilidade intestinal, quando o papel da microbiota de desenvolver e regular o sistema imunológico por meio do equilíbrio entre tolerância e microrganismos inflamatórios está prejudicado, o balanço dos microrganismos intestinais sofre alterações. De acordo com Yacoub R, et al. (2018), indivíduos com lúpus possuem relação entre Firmicutes/Bacteroidetes 2,5 vezes menor, indicando a correlação entre lúpus e disbiose, visto que Firmicutes são consideradas bactérias importantes da absorção de ácidos graxos e nutrientes, enquanto Bacteroidetes desempenham um papel de degradação de alimentos e na absorção de polissacarídeos. Outro estudo com análise de amostras fecais de pacientes com LES ativa, demonstra uma diminuição de bactérias anaeróbicas e aumento nas espécies aeróbicas de proteobactérias, que têm vantagens em um hospedeiro inflamado, em comparativo com controles saudáveis (AMARNANI A e SILVERMAN GJ, 2023).

Células imunes em circulação respondem a dinâmica bacteriana no intestino, de modo que *Prevotella* estão associadas à inflamação da mucosa por meio de Th17 e interleucinas, estimulando células epiteliais. Já a contagem de Treg está relacionada à proporção de *Ruminococcus*, além de outras correlações entre anticorpos autoimunes e bactérias intestinais perturbadas (ZHANG L, et al., 2021). Pela análise da literatura é possível inferir que a desregulação na quantidade de bactérias intestinais está diretamente relacionada ao desenvolvimento da doença, por meio da sinalização e estimulação do sistema imunológico em diversas áreas.

Outro exemplo que demonstra como se dá a ativação do sistema imune em pacientes com lúpus, é que os níveis reduzidos de Treg originam antígenos bacterianos, o que provoca respostas efetoras Th17-Th1 contra bactérias benéficas, promovendo o desenvolvimento de reações simbióticas inflamatórias e respostas autoimunes. Além disso, biofilmes bacterianos compostos por proteínas amiloides e o acúmulo de complexos de proteínas amiloide/DNA podem desencadear sensores de DNA intracelular, estimulando reações de cascata imunológica, esse processo tem como finalidade a transcrição de IFN-I e a produção de anticorpos (ZHAO M, et al., 2024).

Complicações do Lúpus - Nefrite Lúpica

Além do desenvolvimento do Lúpus Eritematoso Sistêmico, o desequilíbrio da microbiota intestinal altera o curso da doença, pois o aumento da permeabilidade intestinal leva à passagem de antígenos e bactérias do lúmen para a circulação sanguínea atingindo órgãos sistêmicos, causando exacerbação da imunopatogênese do lúpus. A permeabilidade intestinal permite a deposição de complexos autoimunes no intestino e aumenta a atividade inflamatória dos macrófagos, induzindo dano tecidual (YAIGOUB H, et al., 2022). Ou seja, respostas inflamatórias amplificadas exacerbam a produção de anticorpos.

A nefrite lúpica ou envolvimento renal do lúpus eritematoso sistêmico é uma manifestação comum que ocorre em pelo menos 50% dos pacientes com LES, e é definida como proteinúria persistente maior que

0,5g/dia ou maior que 3 + por tira reagente de urina. Sua apresentação clínica é heterogênea. Deve-se considerar que mais de 90% dos pacientes com LES possuem complicações renais visto que sua manifestação pode ser silenciosa, além de poder se desenvolver em estágios posteriores da doença. E ademais, esta complicação pode levar à disfunção renal progressiva, sendo uma das principais causas de morte nesses pacientes (DOBROWOLSKI C, et al., 2024).

Uma revisão de prontuários médicos de 258 pacientes entre 2007-2017 identificou que o envolvimento renal afeta 60% dos pacientes com lúpus. O antígeno *Staphylococcus* gera complexos imunes que fazem deposição glomerular, levando 44% dos pacientes com lúpus a desenvolverem doença renal em estágio terminal. As células B que formam o complexo imune circulatório, e que tiveram sua ativação desregulada pelo quadro da doença, se depositam nos rins e ativam a reação complementar que leva à inflamação renal e nefrite lúpica (MOHD R, et al., 2023).

O estudo de Wang A, et al. (2023), analisou os possíveis mecanismos que ligam a disbiose intestinal à nefrite lúpica. A alteração dos táxons microbianos contribuem com a patogênese e progressão dessa complicação por meio de quatro fatores: indução da nefrite lúpica pela promoção da infiltração de macrófagos semelhantes a M2 nos rins e recrutamento de leucócitos; aumento da resposta autoimune; *Streptococcus* combinado com *Veilonella* que pode aumentar a resposta autoimune, elevando níveis de IL-6, IL-8, IL-10 e TNF-alfa; alterações em táxons específicos pode aumentar a abundância de Tregs. Além disso, o aumento de Proteobactérias pode ser um componente significativo na patogênese da nefrite lúpica, visto que o lipopolissacarídeo (LPS) obtido da *Escherichia coli* pode estimular a produção de IL-6 pelas vias TLR4, induzindo a resposta inflamatória, e o aumento de Enterobacteriaceae pode estar associado ao aumento de células T e IL-6 consequentemente, que desempenham papel significativo na promoção da doença.

Em concomitante com as demais literaturas foi possível analisar que pacientes com nefrite lúpica apresentam níveis diminuídos de IFN-gama, ativação de células B e desequilíbrio em células Treg e TH17, causadas pela alteração na proporção de Firmicutes/Bacteroidetes.

Tratamento

Como visto, a dieta é um fator que altera a diversidade da microbiota intestinal, por isso, pesquisas estão sendo desenvolvidas a fim de buscar alternativas para melhorar o prognóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Assim, como butirato e triptofano têm papel na ativação de células B geradoras de autoanticorpos, uma dieta rica em amido resistente pode suprimir a via do interferon do patógeno intestinal. Dietas com baixo teor de triptofano indicaram melhora nas características do lúpus em camundongos, aumentando os níveis de Treg, associado ao alto teor de fibras (MOHD R, et al., 2023). Outros alimentos como, Vitamina A também atuam na resposta autoimune promovendo expansão de lactobacilos e água ácida auxilia na composição da microbiota aumentando a relação Firmicutes/Bacteroidetes (ZHANG L, et al., 2021). Já uma dieta que inclui vitamina A, D e E, fitoestrógenos e ácidos graxos poli-insaturados leva à redução na proteinúria e glomerulonefrite, melhorando complicações com nefrite lúpica (YACOUB R, et al., 2018).

Mohd R, et al. (2023), demonstrou, a partir de dois modelos de camundongos com LES, com e sem uso de glicocorticoides, que o grupo que fazia o uso da medicação teve um aumento na proporção de Firmicutes, responsáveis pela ativação de mecanismos anti-inflamatórios, do metabolismo de glicanos e ácidos graxos de cadeia curta, e estimulação da produção de mucosa restaurando a função intestinal. Outro estudo, também realizado em camundongos, demonstra que o uso de antibióticos também pode ser uma opção de tratamento, visto que vancomicina e ampicilina atrasam a progressão do lúpus, melhoram a função da barreira intestinal e previnem a mortalidade. No entanto, é importante ressaltar que o uso de antibióticos demonstrou ser dose-dependente, ou seja, períodos curtos e doses inadequadas antes do início do lúpus podem exacerbar a atividade da doença ao atuar sobre a microbiota intestinal benéfica e enriquecer bactérias nocivas como *Proteus* e *Klebsiella* (CHASOV V, et al., 2024). Portanto, é válido ressaltar que o tratamento com antibióticos ainda é controverso, visto sua capacidade em desenvolver a doença e, nesses casos, o risco supera os benefícios do seu uso.

Tratamentos com uso de prebióticos e probióticos também estão sendo estudados, principalmente em vista da relação da microbiota com o lúpus. Dessa maneira, o estudo de Widhani A, et al. (2022), aborda como a suplementação simbiótica, suplemento alimentar que combina prebióticos e probióticos, por 60 dias pode trazer melhorias aos pacientes devido à alteração da composição e função do microbioma, processos que favorecem a redução da resposta inflamatória sistêmica e melhoram a atividade da doença no LES. Uma mistura composta por cinco cepas de lactobacilos (*Lactobacillus oris*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. johnsonii* e *L. gasseri*) pode reparar a permeabilidade intestinal, reduzir produção de IL-6 e aumentar geração de IL-10 intestinal, favorecendo a formação de um ambiente anti-inflamatório (ZHAO M, et al., 2024). Estudos em camundongos também analisaram que o uso de probióticos é capaz de restaurar integridade imunológica e regular a proporção de células Th/Treg, fato esse que contribui para uma melhora na resposta renal (MOHD R, et al., 2023).

Chasov V, et al. (2024), define Transplante de Microbiota Fecal (FMT) como uma injeção de suspensão fecal obtida de um doador saudável no trato gastrointestinal de um paciente, a fim de restaurar uma microbiota intestinal instável. Intervenções intestinais no microbioma por transplantes fecais para reconstruir a homeostase da imunidade intestinal servem como nova opção terapêutica para pacientes com LES, demonstrando ser uma alternativa segura e eficiente na recuperação da estrutura intestinal e na redução da atividade do lúpus (XIN Y, et al., 2023). Em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico, a terapia com transplante fecal (FMT) leva à redução em grupos microbianos pró-inflamatórios, como *Porphyromonas*, *Pseudomonas*, *Prevotella* e aumenta a concentração bacteriana de Firmicutes (HUANG C, et al., 2022). Estudos em camundongos avaliaram que o transplante fecal pode causar efeitos de longo prazo na supressão da progressão da doença, já o tratamento a curto prazo antes do início da doença melhora a eficácia dos glicocorticoides também usados como tratamento. No entanto, a eficácia a longo prazo em humanos precisa ser determinada (MOHD R, et al., 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Deste modo, pode-se considerar que o processo de disbiose sofrido pelo paciente com lúpus eritematoso sistêmico pode levar ao desenvolvimento da doença, por meio da alteração na relação entre bactérias, como Firmicutes/Bacteroidetes, que levam à ativação de vias imunológicas pró-inflamatórias. A partir desses primeiros processos, a permeabilidade da mucosa intestinal é alterada, o que permite a interação de microrganismos, que vivem no lúmen intestinal, com a corrente sanguínea e, em seguida, com os demais sistemas orgânicos, modificando as respostas do sistema imune inato e adaptativo. O problema relacionado à alteração da microbiota intestinal no lúpus é que, tanto no início da doença quanto no seu avanço e possível agravamento, o mesmo mecanismo está presente, o que envolve a ativação de autoanticorpos e a exacerbação da sua ação de acordo com a evolução do quadro clínico, o que, conseqüentemente, cria mecanismos autorregulatórios. Além disso, fatores como alimentação, uso de remédios, como antibióticos e glicocorticoides, e transplante fecal podem ser relevantes no prognóstico da doença. O lúpus eritematoso sistêmico se caracteriza por uma doença autoimune e incapacitante, que promove uma redução da qualidade de vida dos pacientes. Diante disso, é fundamental que o diagnóstico e o tratamento sejam feitos de forma adequada, para que os indivíduos possam alcançar a melhora dos sintomas e uma redução de possíveis complicações futuras. Por isso, este estudo buscou demonstrar o que as evidências mais atuais apontam sobre o assunto, trazendo o que pode ser feito por esses indivíduos. Portanto, foi visto que ainda não há um único método terapêutico que seja 100% eficaz e conclusivo para estes pacientes, além de que as formas de tratamento disponíveis ainda precisam de mais ensaios clínicos para que sua eficácia seja comprovada.

REFERÊNCIAS

1. AMARNANI A, SILVERMAN GJ. Understanding the roles of the microbiome in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol Immunol Res*. 2023 Dec 19;4(4):177-187.
2. AZZOUZ D, et al. Lupus nephritis is linked to disease-activity associated expansions and immunity to a gut commensal. *Ann. Rheum. Dis*. 2019;78, 947–956.

3. CHASOV V, et al. Systemic lupus erythematosus therapeutic strategy: From immunotherapy to gut microbiota modulation. *J Biomed Res.* 2024 May 25;38(6):1-16.
4. DOBROWOLSKI C, et al. Lupus nephritis: Biomarkers. *Adv Clin Chem.* 2025;124:87-122.
5. GUO G, et al. Dysbiosis in Peripheral Blood Mononuclear Cell Virome Associated With Systemic Lupus Erythematosus. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Apr 6;10:131.
6. GUO M, et al. Akkermansiamuciniphila and Lactobacillus plantarum ameliorate systemic lupus erythematosus by possibly regulating immune response and remodeling gut microbiota. *mSphere.* 2023 Aug 24;8(4): e0007023.
7. FANOURIAKIS A, et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jan;80(1):14-25.
8. HUANG C, et al. Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation for treatment of systemic lupus erythematosus: An EXPLORER trial. *J Autoimmun.* 2022 Jun;130:102844.
9. KALAYCI FNC, OZEN S. Possible Role of Dysbiosis of the Gut Microbiome in SLE. *Curr Rheumatol Rep.* 2023 Dec;25(12):247-258.
10. MOHD R, et al. Involvement of Gut Microbiota in SLE and Lupus Nephritis. *Biomedicines.* 2023 Feb 21;11(3):653.
11. PAN Q, et al. Gut Microbiota Dysbiosis in Systemic Lupus Erythematosus: Novel Insights into Mechanisms and Promising Therapeutic Strategies. *Front Immunol.* 2021 Dec 3;12:799788.
12. WANG A, et al. Alterations of the gut microbiota in lupus nephritis: a systematic review. *Ren Fail.* 2023;45(2):2285877.
13. WIDHANI A, et al. Changes in Gut Microbiota and Systemic Inflammation after Synbiotic Supplementation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Cells.* 2022 Oct 29;11(21):3419.
14. XIANG K, et al. Causal Effects of Gut Microbiome on Systemic Lupus Erythematosus: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Front Immunol.* 2021 Sep 7;12:667097.
15. XIN Y, et al. Fecal microbiota transplantation in the treatment of systemic lupus erythematosus: What we learnt from the explorative clinical trial. *J Autoimmun.* 2023 Dec;141:103058.
16. YACOUB R, et al. The microbiome angle. *Immunobiology.* 2018 Jun-Jul;223(6-7):460-465.
17. YAIGOUB H, et al. Bidirectional crosstalk between dysbiotic gut microbiota and systemic lupus erythematosus: What is new in therapeutic approaches? *Clin Immunol.* 2022 Nov;244:109109.
18. YAO K, et al. Gut microbiota: a newly identified environmental factor in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2023 Jul 18;14:1202850.
19. ZHANG L, et al. Gut Microbiome and Metabolites in Systemic Lupus Erythematosus: Link, Mechanisms and Intervention. *Front Immunol.* 2021 Jul 15;12:686501.
20. ZHAO M, et al. Microbial dysbiosis in systemic lupus erythematosus: a scientometric study. *Front Microbiol.* 2024 May 28;15:1319654.
21. ZUCCHI D, et al. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2022;40, 4–14.