

Disponibilizado por:



Probióticos & Artrite Reumatoide

Os probióticos têm sido incluídos como opção terapêutica para artrite reumatoide, pois agem benéficamente nos fatores que contribuem para exacerbação dos sintomas desta patologia^{1,4}.



A administração de *Lactobacillus casei* em pacientes com artrite reumatoide ajuda a melhorar o inchaço e a dor nas articulações^{5,6}.

O *Lactobacillus casei* contribuiu positivamente para a prevenção e terapia da artrite reumatoide através da ação nas citocinas inflamatórias⁷⁻¹¹.

PAPEL DOS PROBIÓTICOS NA ARTRITE REUMATOIDE.

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune de etiologia desconhecida. Ela tem uma distribuição a nível mundial que afeta aproximadamente 1% da população. O principal fator causal da AR é a desregulação imunológica que leva à inflamação. A AR é caracterizada pela presença de células T e B autorreativas dirigidas a proteínas sinoviais, que conduz à inflamação, seguida por lesões articulares¹.

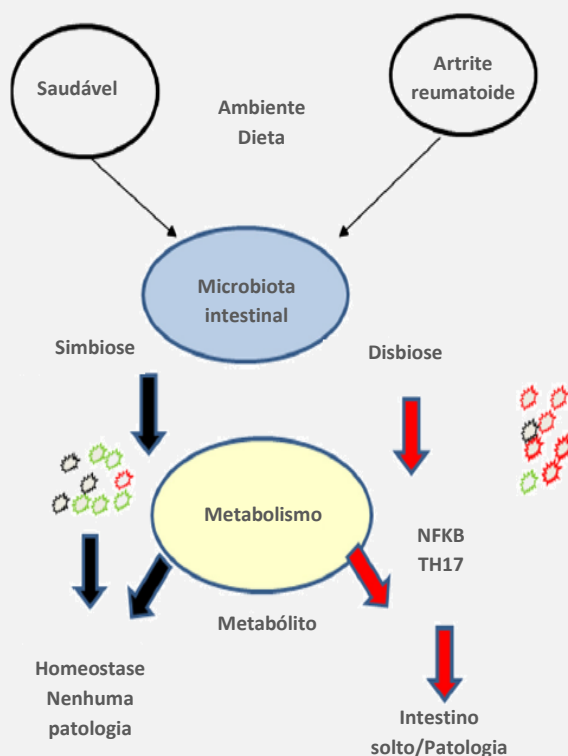
Ao longo das décadas, trabalhos clínicos e científicos significativos ajudaram a compreender a sua patologia, mas o fator que causa ainda é desconhecido. A partir da vasta literatura, foi verificado que sua patogênese requer a interação entre fatores genéticos e ambientais. Entre os fatores ambientais, tabagismo e infecções têm sido associados com o desenvolvimento da patogênese da AR. A etiologia infecciosa da AR têm sido proposto por décadas, embora evidências conclusivas ainda faltem. Os agentes infecciosos têm sido ligados à artrite inflamatória em muitas populações étnicas. No entanto, uma relação causal entre infecções e o início da AR tem sido difícil de provar. O conceito chamado “mimetismo molecular” foi proposto para explicar o papel de agentes infecciosos na AR. De acordo com este conceito, a reatividade cruzada entre epítopos de origem microbiana com autoproteína que compartilham semelhanças com agentes infecciosos podem desregular a resposta imunológica, cruzando um limiar que seguirá autoimune. De fato, a presença de anticorpos de certas bactérias tem sido descrita em pacientes com AR, estes estudos sugerem que o processo inflamatório pode começar muitos anos antes do início real da patologia e fatores ambientais podem contribuir para aparecimento desta patologia em indivíduos geneticamente predispostos¹.

MICROBIOTA DO TRATO GASTRINTESTINAL E REGULAÇÃO ARTRITE REUMATOIDE.

A microbiota intestinal pode ter efeito marcante nos mecanismos de defesa da mucosa e nas respostas imune inata e adaptativa do hospedeiro, e é, portanto, essencial para manter a homeostase imunológica dentro do intestino em desenvolvimento ou adulto. Bactérias comensais, no entanto, diferem na sua capacidade de promover o desenvolvimento dos tecidos linfoides associados ao intestino e manter sua função. A microbiota do trato gastrointestinal (TGI) de mamíferos extensivamente interage com o hospedeiro através da superfície da mucosa intestinal, um local com ambiente complexo que é continuamente exposto a uma gama de micro-organismos comensais. O TGI frequentemente sujeito a injúria intrínseca e extrínseca que podem prejudicar significativamente a homeostase do TGI. Como consequência da elevada carga metabólica que é encontrada no TGI, as toxinas podem surgir devido à atividade das bactérias adversas ou influências ambientais e dietéticas, e estas podem prejudicar a função de barreira dos enterócitos. Assim, os enterócitos no TGI em conjunto com bactérias sacarolíticas (aquelas que predominantemente fermentam carboidratos) ou proteolíticas (que utilizam predominantemente proteínas) está exposto a uma variedade de moléculas tóxicas que predisõem patologias, como doenças autoimunes².



A ligação da disbiose intestinal (alteração da homeostase da microbiota intestinal) para patogênese da AR não é um conceito novo. Na verdade, a hipótese do fator toxêmico foi originalmente formulada no século 20, onde foi proposto que abundâncias de bactérias gram-negativas no canal intestinal levam a um aumento nos metabólitos tóxicos que entram na circulação e podem promover a inflamação no joelho, contribuindo para exacerbação da artrite reumatoide³.



PROBIÓTICO

Os probióticos são definidos como “micro-organismo vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro”. Evidências sugerem que as bactérias probióticas modulam tanto a imunidade inata quanto adaptativa no hospedeiro e podem ter aplicações terapêuticas em doenças inflamatórias crônicas. As bactérias lácticas e bifidobactérias são os tipos mais conhecidos de bactérias utilizadas como probióticos. O potencial terapêutico da utilização de probióticos para tratar condições artríticas recentemente foi reconhecido, devido a alguns estudos em animais e humanos tendo sido realizados. Os benefícios que tem sido demonstrado é o de controlar as doenças inflamatórias^{2,4}.

Os probióticos têm sido incluídos como opção terapêutica para artrite reumatoide, restaurando a funcionalidade da barreira do trato gastrointestinal e regulando negativamente os mediadores pró-inflamatórios que provocam exacerbação dos sintomas desta patologia^{1,4}.



Estudo avaliou a eficácia da suplementação do *Lactobacillus casei* nos sintomas e biomarcadores inflamatórios da artrite reumatoide em mulheres^{5,6}.

Neste estudo randomizado e duplo-cego, 46 pacientes do sexo feminino com artrite reumatoide estabelecida há mais de um ano, com idade entre 20 a 80 anos e IMC<40, que seguiu estável medicação por 3 meses antes do estudo foram submetidas ao seguinte protocolo:

Grupo Tratamento:
Lactobacillus casei, 10⁸UFC, durante 8 semanas.

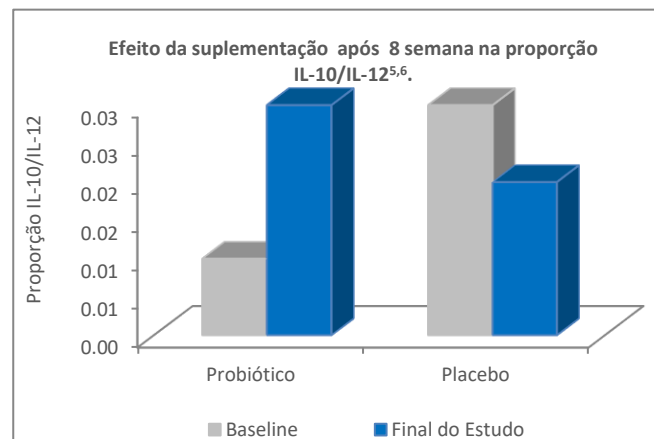
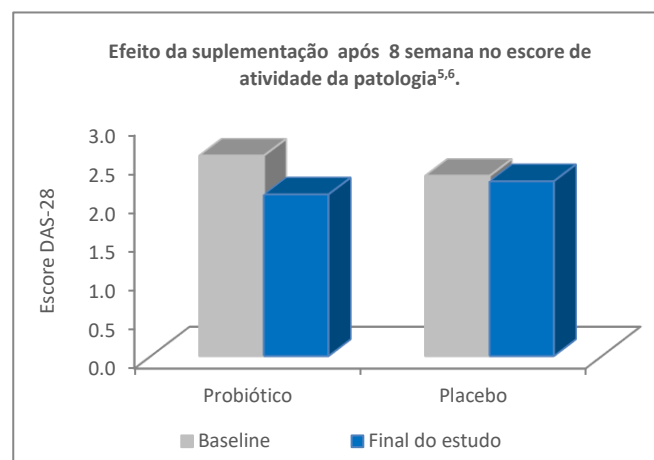
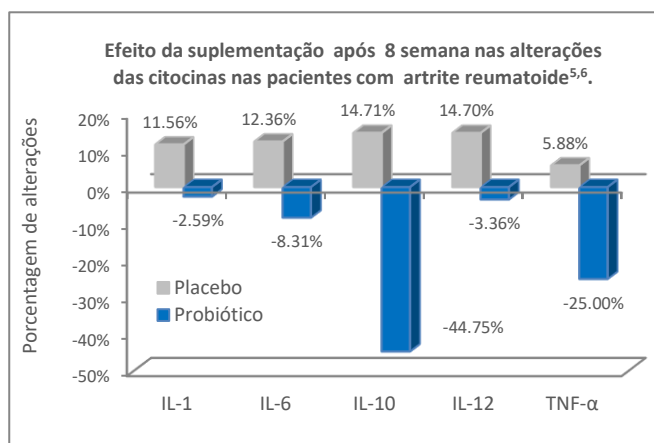
Grupo Placebo:
Placebo, durante 8 semanas.

A atividade da doença foi calculada pela pontuação-28 (DAS-28), a resposta da liga europeia contra o reumatismo (EULAR) foi avaliada e as citocinas, interleucinas (IL) -1b, IL-6, IL-10, IL-12 e o fator de necrose tumoral foram medidos.

Resultados:

- A suplementação de *Lactobacillus casei* proporcionou significativa melhora das articulações dolorosas, do inchaço das articulações e da saúde global do joelho;
- Conforme resultado da DAS-28, podemos verificar que *L. casei* promoveu redução da atividade da doença nas pacientes com artrite reumatoide;
- Ainda, o *Lactobacillus casei* proporcionou redução significativa dos níveis da proteína C-reativa de alta sensibilidade;
- Com base nos critérios de EULAR, mais pacientes no grupo *L. casei* apresentaram resposta moderada para o tratamento no final do estudo, já no grupo placebo nenhum paciente apresentou resposta moderada;
- No final do estudo, foi observado aumento significativo da citocina anti-inflamatória IL-10 e redução significativa das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6 e IL-12. No entanto, a IL-1 β não foi afetada significativamente pela administração do probiótico;
- Além disso, a proporção IL-10/IL-12 aumentou significativamente no grupo que recebeu probiótico;
- Nenhum efeito adverso foi relatado durante a intervenção.

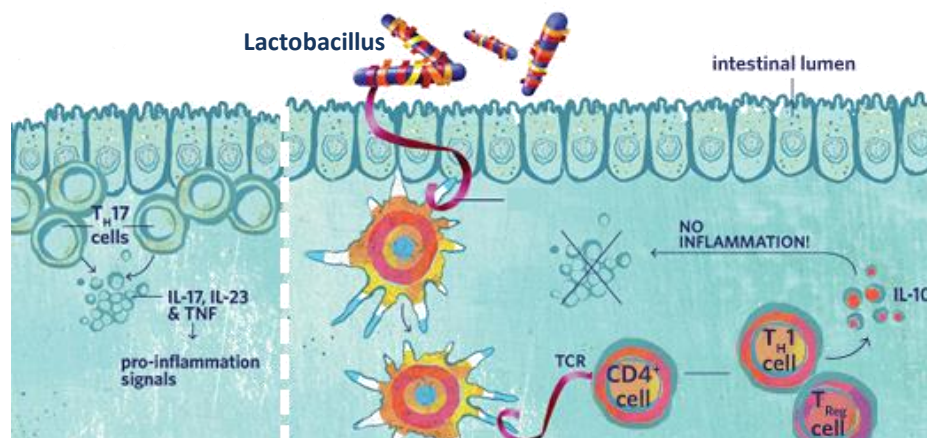
A administração diária de *Lactobacillus casei* em pacientes com artrite reumatoide ajudou a melhorar o inchaço e a dor nas articulações, agindo nas positivamente nas citocinas inflamatórias, que subsequentemente resultou no alívio dos sintomas da doença^{5,6}.



Estudos *in vivo* demonstram a atividade do *Lactobacillus casei* na artrite reumatoide⁷⁻¹¹.

Autor	Resultados
Schiffer <i>et. al.</i> ⁷	O efeito do <i>Lactobacillus casei</i> foi investigado <i>in vivo</i> sobre artrite passiva induzida por IgG, modelo de inflamação autoimune. Este estudo demonstrou que o <i>L. casei</i> protege contra a artrite, inibindo a ativação das células mastócitos.
Amdekar <i>et al.</i> ⁸	O <i>Lactobacillus casei</i> e <i>Lactobacillus acidophilus</i> foram administrado oralmente para investigar sua ação preventiva e terapêutica em modelo experimental de artrite. O tratamento preventivo e terapêutico com <i>Lactobacillus</i> aumentou significativamente a albumina sérica, proteína total, fosfatase alcalina e ácida e os níveis de cálcio e reduziu os elevados graus do fator reumatoide e níveis de fósforo sérico. A inflamação também diminuiu com o uso dos <i>Lactobacillus</i> e as histopatologias das articulações do joelho foram normalizadas.
Amdekar <i>et al.</i> ⁹	Estudo avaliou o potencial antioxidante e anti-inflamatório do <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> e indometacina em modelo experimental de artrite. O tratamento com <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> e indometacina proporcionaram significativa regulação negativa das citocinas pró-inflamatórias e regulação positivas das citocinas anti-inflamatórias. Elas ainda diminuíram significativamente o estresse oxidativo no exsudato sinovial e também escore da artrite. A proteção oferecida pela <i>L. casei</i> e <i>L. acidophilus</i> foi mais acentuada do que a indometacina.
Amdekar <i>et al.</i> ¹⁰	Estudo avaliou a eficácia terapêutica do <i>Lactobacillus casei</i> no tratamento da artrite reumatoide usando modelo animal de artrite induzida por colágeno. A histopatologia após tratamento com <i>L. casei</i> demonstrou-se normal, sem qualquer infiltração sinovial, formação de <i>pannus</i> , cartilagem e destruição dos ossos. O escore da artrite também foi inferior para o grupo que recebeu o <i>L. casei</i> . Ainda, a administração deste <i>Lactobacillus</i> diminuiu significativamente as citocinas pró-inflamatórias.
Jae-Seon So <i>et al.</i> ¹¹	Estudo avaliou os mecanismos do <i>Lactobacillus casei</i> contra a progressão da artrite reumatoide. Este estudo demonstrou que este probiótico suprime a artrite e reduz o inchaço, a infiltração por linfócitos e a destruição do tecido da cartilagem. Ainda, o <i>L. casei</i> reduz o colágeno tipo II e as moléculas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-IFN- γ , TNF- α e Cox-2). A administração de <i>L. casei</i> também reduziu a translocação de NF- κ B no núcleo da célula T, enquanto regula positivamente os níveis de IL-10.

Estudos demonstram que o *Lactobacillus casei* contribuiu positivamente para a prevenção e terapia da artrite reumatoide, reduzindo a sua progressão desta patologia, principalmente através da ação deste probiótico nas citocinas inflamatórias⁷⁻¹¹.



Proposta Terapêutica Baseada em Evidência Científica

IOGURTE CONTENDO *LACTOBACILLUS CASEI*

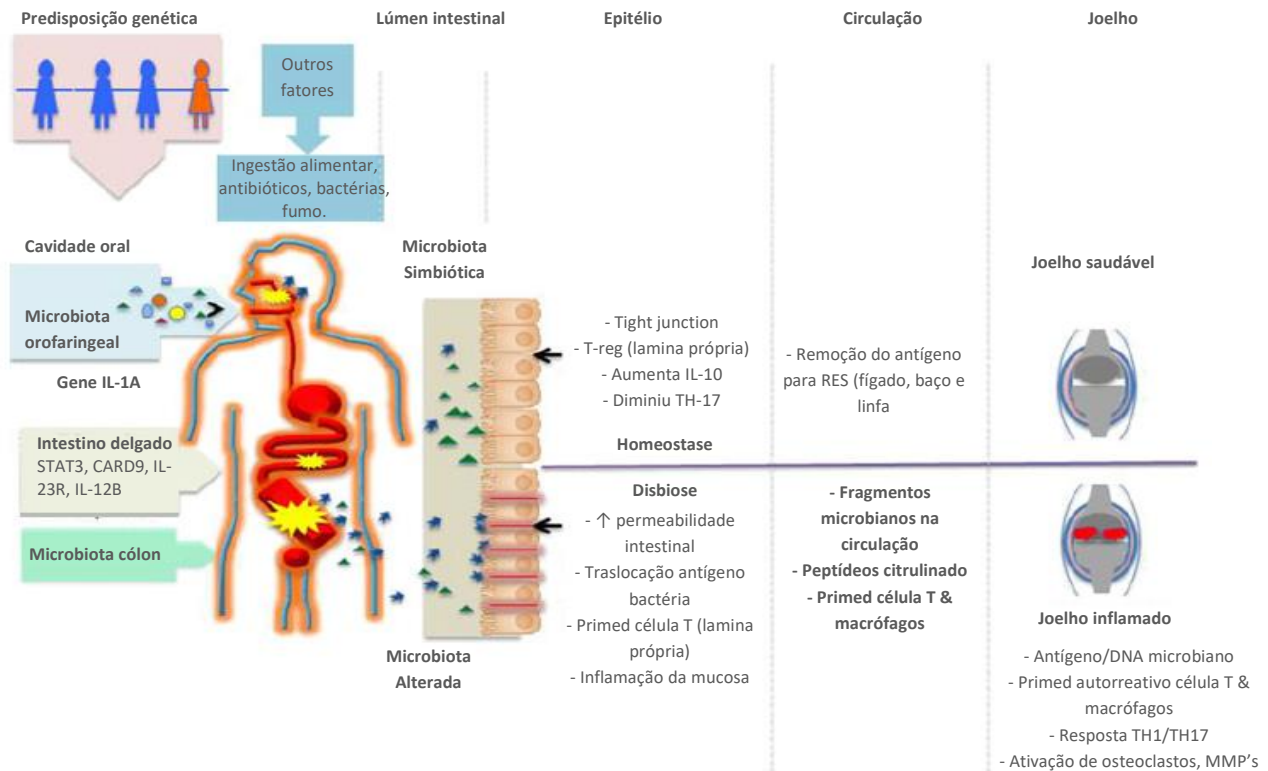
<i>Lactobacillus casei</i>	10 ⁸
Preparação extemporânea sabor iogurte de morango qsp	5g

Administrar um sachê ao dia. Dissolver o conteúdo de um sachê em um copo de leite e consumir imediatamente após o preparo.

As evidências demonstram os efeitos benéficos do *Lactobacillus casei* no alívio dos sintomas na artrite reumatoide. Sua ação pode ser direta e indireta. Seu efeito direto é exercido no interior do trato gastrointestinal localmente que envolve a alteração da microbiota habitante e a síntese de compostos como vitaminas. Seu efeito indireto é causado fora do seu domínio de colonização, por exemplo, pulmão, pele e articulações, que pode ser provocada por uma mudança nas respostas imunológicas¹².



Propriedades e Mecanismo de Ação



Homeostase: fatores genéticos ajudam a preservar a integridade da barreira epitelial na cavidade oral e do trato gastrointestinal. Amostragem contínua luminal do intestino permite imunorregulação da resposta inflamatória (intolerância). Células Treg na lâmina própria auxilia com um ambiente anti-inflamatório, onde tais citocinas como TGF- β e IL-10 predominam. As bactérias e material antigênico do intestino que entram na circulação são removidos através do sistema retículo endotelial e não entram nas articulações. **Disbiose:** fatores genéticos contribuem para o aumento da permeabilidade intestinal. Na boca o gene IL-1^a é associado com periodontite crônica; no intestino o IL-23R, STAT3 e CARD9 estão associados com inflamação intestinal. As proporções de bactérias pró-inflamatórias potencialmente perigosas acredita-se alterar. As células T primed e macrófagos da lâmina própria migram para as articulações, iniciando uma resposta pró-inflamatória mediada por citocinas TH1 e TH17. Fragmentos microbianos se alojam nas articulações, perpetuando a inflamação. Na AR, peptídeos citrulinados formados são apresentados através do epítipo de HLA-DRB1, levando a cascata pró-inflamatória. Dentro do conjunto, as citocinas regulam positivamente as MMPs e osteoclastos, resultando na destruição das cartilagens e erosão óssea.

Doses Usuais

***Lactobacillus casei* 10⁸UFC/dia.**

Literatura Consultada

Pesquisado em Dezembro de 2014.

1. Taneja V. Arthritis susceptibility and the gut microbiome. FEBS Letters 588 (2014) 4244–4249.
2. Vitetta L, Coulson S, Linnane AW, Butt H. The Gastrointestinal Microbiome and Musculoskeletal Diseases: A Beneficial Role for Probiotics and Prebiotics. Pathogens. 2013 Nov 14;2(4):606-626.
3. Brusca SB, Abramson SB, Scher JU. Microbiome and mucosal inflammation as extra-articular triggers for rheumatoid arthritis and autoimmunity. Curr Opin Rheumatol. 2014 Jan;26(1):101-7.
4. Bedaiwi MK, Inman RD. Microbiome and probiotics: link to arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2014 Jul;26(4):410-5.
5. Alipour B, Homayouni-Rad A, Vaghef-Mehrabany E, Sharif SK, Vaghef-Mehrabany L, Asghari-Jafarabadi M, Nakhjavani MR, Mohtadi-Nia J. Effects of Lactobacillus casei supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial. Int J Rheum Dis. 2014 Jun;17(5):519-27.
6. Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, Sharif SK, Asghari-Jafarabadi M, Zavvari S. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. Nutrition. 2014 Apr;30(4):430-5.
7. Schiffer C, Lalanne AI, Cassard L, Mancardi DA, Malbec O, Bruhns P, Dif F, Daëron M. A strain of Lactobacillus casei inhibits the effector phase of immune inflammation. J Immunol. 2011 Sep 1;187(5):2646-55. d
8. Amdekar S, Roy P, Singh V, Kumar A, Singh R, Sharma P. Lactobacillus casei and Lactobacillus acidophilus attenuates the severity of experimental arthritis by regulating biochemical parameters. Biomedicine & Preventive Nutrition. October–December 2013, 3(4):351–356.
9. Amdekar S, Singh V, Kumar A, Sharma P, Singh R. Lactobacillus casei and Lactobacillus acidophilus regulate inflammatory pathway and improve antioxidant status in collagen-induced arthritic rats. J Interferon Cytokine Res. 2013 Jan;33(1):1-8.
10. Amdekar S, Singh V, Singh R, Sharma P, Keshav P, Kumar A. Lactobacillus casei reduces the inflammatory joint damage associated with collagen-induced arthritis (CIA) by reducing the pro-inflammatory cytokines: Lactobacillus casei: COX-2 inhibitor. J Clin Immunol. 2011 Apr;31(2):147-54.
11. So JS1, Kwon HK, Lee CG, Yi HJ, Park JA, Lim SY, Hwang KC, Jeon YH, Im SH. Lactobacillus casei suppresses experimental arthritis by down-regulating T helper 1 effector functions. Mol Immunol. 2008 May;45(9):2690-9.
12. Swanson L. Can Probiotics Provide Relief for Inflammation or Arthritis. Disponível em: <http://probiotics101.probiotics.com/can-probiotics-provide-relief-for-inflammation-or-arthritis/>, 2013.

