Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.12, 2024
ISSN 2178-6925

TERAPIA COM PROBIÓTICOS EM DOENÇAS REUMATOLOGICAS: REVISÃO SISTEMÁTICA TIPO GUARDA-CHUVA

PROBIOTIC THERAPY IN RHEUMATOLOGIC DISEASES: AN UMBRELLA SYSTEMATIC REVIEW

Iago Brenner Farias Leal
Discente do curso de Medicina, Centro Universitário de Patos, Brasil
E-mail: iagobrenner10@gmail.com

Milena Nunes Alves de Sousa
Doutora em Promoção de Saúde, Centro Universitário de Patos, Brasil
E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br

Daniele Kelle Lopes de Araújo
Médica Reumatologista Mestra em Saúde da Família, Centro Universitário de Patos, Brasil
E-mail: danieleklaraujo@gmail.com

Resumo

Introdução: Doenças reumatológicas constituem um espectro de enfermidades crônicas, cujas causas multifatoriais estão associadas ao processo inflamatório. Com prevalência estimada entre 2,2% e 3,0% na população, essas condições demandam abordagens terapêuticas eficazes. Estudos *in vivo* e *in vitro* têm destacado o potencial dos probióticos como redutores da inflamação sistêmica nas doenças reumatológicas. Eles atuam por meio de efeitos imunomoduladores, melhorando a função do sistema imunológico, da barreira mucosa intestinal, corrigindo distúrbios microbiológicos intestinais, promovendo a secreção de fatores anti-inflamatórios e inibindo o crescimento de bactérias nocivas. Diante disso, têm sido investigados como possíveis opções terapêuticas em diversas condições inflamatórias, como psoríase, fibromialgia, artrite reumatoide, espondiloartrite, artrite idiopática juvenil e esclerose sistêmica. **Objetivo**: Investigar a eficácia dos probióticos no tratamento de condições reumatológicas. **Metodologia**: Foi realizada uma revisão bibliográfica sistemático tipo revisão guarda-chuva com revisões sistemáticas, nas bases de dados eletrônicas PubMed, BVS, SciELO, ScienceDirect e Cochrane, seguindo as diretrizes PRISMA. A avaliação metodológica foi realizada por meio do AMSTAR-2. **Resultados**: Foram identificados 1.652 estudos, com a maior parte excluída após a aplicação de critérios de elegibilidade e remoção de duplicatas, resultando em 12 revisões sistemáticas incluídas. Essas revisões, publicadas entre 2017 e 2024, enfocam o uso de probióticos no tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias analisando principalmente ensaios clínicos randomizados, com variação no tamanho das amostras e nos métodos de análise, como o DAS28 e a PCR. Os probióticos podem reduzir marcadores inflamatórios e melhorar a atividade da doença, principalmente na artrite reumatoide, embora alguns estudos tenham encontrado resultados mistos. A qualidade das evidências e o risco de viés variaram de baixo a alto. Eventos adversos leves foram relatados. **Conclusão**: Embora os probióticos demonstrem potencial terapêutico em

condições reumatológicas, as evidências atuais ainda são insuficientes para justificar seu uso clínico rotineiro.
Palavras-chave: Suplementos Nutricionais, Reumatologia, Tratamento Farmacológico.

Abstract

Introduction: Rheumatologic diseases encompass a spectrum of chronic conditions with multifactorial causes associated with inflammatory processes. With an estimated prevalence of 2.2% to 3.0% in the population, these conditions require effective therapeutic approaches. *In vivo* and *in vitro* studies have highlighted the potential of probiotics as reducers of systemic inflammation in rheumatologic diseases. They act through immunomodulatory effects, improving immune system function, intestinal mucosal barrier integrity, correcting intestinal microbiological disturbances, promoting the secretion of anti-inflammatory factors, and inhibiting the growth of harmful bacteria. Consequently, they have been investigated as potential therapeutic options for various inflammatory conditions such as psoriasis, fibromyalgia, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, juvenile idiopathic arthritis, and systemic sclerosis. **Objective**: To investigate the efficacy of probiotics in treating rheumatologic conditions. **Methodology**: A systematic umbrella review of systematic reviews was conducted using electronic databases such as PubMed, BVS, SciELO, ScienceDirect, and Cochrane, following PRISMA guidelines. Methodological evaluation was performed using AMSTAR-2. **Results**: A total of 1,652 studies were identified with most excluded after applying eligibility criteria and removing duplicates, resulting in 12 systematic reviews included. These reviews, published between 2017 and 2024, focused on the use of probiotics in treating autoimmune and inflammatory diseases, primarily analyzing randomized clinical trials with variations in sample sizes and methods of analysis such as DAS28 and CRP. Probiotics may reduce inflammatory markers and improve disease activity, particularly in rheumatoid arthritis, although some studies reported mixed results. The quality of evidence and risk of bias ranged from low to high. Mild adverse events were reported. **Conclusion**: Although probiotics demonstrate therapeutic potential in rheumatologic conditions, current evidence remains insufficient to justify their routine clinical use.
Keywords: Dietary Supplements, Rheumatology, Drug Therapy.

1. Introdução

Doenças reumatológicas são um grande grupo de doenças crônicas que geralmente apresentam múltiplas causas e afetam mulheres com maior frequência, não apresentando restrições com relação à faixa etária. Seus sintomas podem afetar as articulações e muitas vezes resultam em inflamação, redução da mobilidade e dor. Também são descritos comumente alterações e sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com doenças reumatológicas como: disfunção cognitiva, transtorno de humor, transtornos de ansiedade, psicose e estado de confusão aguda (Vanhoof; Declerck; Geusens, 2002; Yoon; Kang; Choi, 2019).

Podem ser divididas em (1) doenças inflamatórias das articulações e da coluna incluindo condições como artrite reumatoide (AR), espondiloartrite (SpA),

artrite psoriática, artrite gotosa e artrite reativa; (2) doenças do tecido conjuntivo, como a polimialgia reumática, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome de sjögren; (3) doenças degenerativas das articulações e da coluna, como osteoartrite (OA) da coluna, mãos, joelho e quadril; (4) reumatismo de tecidos moles, periartrite escapuloumeral, fibromialgia (FM), problemas de postura, bursite e tendinite; (5) doenças ósseas metabólicas, como osteoporose (OP) e doença de paget (Vanhoof; Declerck; Geusens, 2002).

Dados mais recentes apontam que a prevalência aproximada das doenças reumatológicas na população em geral é de 2,2% a 3,0%, sendo a artrite reumatoide (1,85%) a mais prevalente, seguida por espondilite anquilosante (EA) (0,32-0,5%), artrite psoriática (0,11-0,32%), Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) (0,037-0,14%), e Síndrome de Sjögren (0,07-0,77%), com acometimento diferente nos indivíduos de acordo com as faixas etárias (Albrecht *et al*., 2023).

De acordo com a *Food and Agriculture Organization* (FAO) das Nações Unidas e conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), os probióticos são definidos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro” (Morelli; Capurso, 2012, p. 1). Eles têm sido utilizados no tratamento da diarreia e alterações gastrointestinais, além de serem pesquisados como potenciais terapias em infecções respiratórias, psoríase, artrite reumatoide, espondiloartrite, osteoporose, entre outras (Carro, 2023; Drago *et al*., 2020; Zeng *et al*., 2022).

Estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que os probióticos podem realizar efeitos imunomoduladores de diversas maneiras: (1) melhorar a função do sistema imunológico; (2) melhorar a função da barreira da mucosa intestinal; (3) corrigir distúrbios microbiológicos intestinais; (4) promover a secreção de fatores anti-inflamatórios; (5) inibir o crescimento de bactérias nocivas. Sua capacidade de melhorar a condição imunológica dos pacientes advém da capacidade de diminuir significativamente a concentração de imunoglobulinas IgA, IgG e IgM e de alterar os níveis de inflamação por meio da redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas IL-1b, IL- 2, IL-6, IL-12, IL-17 e fatores de

necrose tumoral alfa (TNF-α), além da proteína C reativa (PCR) e aumentar os níveis de citocinas anti-inflamatórias do corpo como IL-10 e TGF- β (Round; Mazmanian, 2010; Shen *et al*., 2018; Tan *et al*., 2022).

Há cada vez mais indícios demonstrados pelo aumento significativo no número de pesquisas que buscam estabelecer a importância do microbioma intestinal como um fator contribuinte para o desenvolvimento da patogênese de doenças inflamatórias no organismo, indicando que fatores genéticos não humanos, com origem na microbiota humana, podem estar ligados ao surgimento de artrite inflamatória em indivíduos geneticamente suscetíveis a partir de interações entre a mucosa intestinal e a microbiota alterada (Bergot; Giri; Thomas, 2019; Catrina; Deane; Scher, 2014; Holers *et al*., 2018; Scher *et al*., 2016).

Portanto, faz-se necessária a investigação a respeito do uso de probióticos na reumatologia dada a crescente compreensão entre a relação da microbiota intestinal e o sistema imunológico, ainda que haja bastante robustez no uso de probióticos como atores da saúde gastrointestinal com seu uso generalizado pela população em geral, seu potencial como agente modulador da resposta imunológica e redutor da inflamação sistêmica nas doenças reumatológicas ainda não foi estabelecido, dando margem para explorar o potencial de atuação dessa classe de medicamentos identificando os pacientes que possam beneficiar-se mais dessas intervenções. O objetivo desta revisão guarda-chuva foi investigar o impacto e atualizar as evidências sobre a eficácia do uso de probióticos no manejo de pacientes com condições reumatológicas. Os resultados obtidos servirão para contribuir com a saúde pública e bem-estar dos pacientes.

2. Metodologia

Este estudo descritivo qualitativo puro seguiu as diretrizes das revisões bibliográficas sistemáticas do tipo revisão guarda-chuva. Esse tipo de revisão é

mais abrangente e oferece o mais alto nível de evidência em conhecimento médico disponível atualmente, devido à sua capacidade de apresentar resultados abrangentes de múltiplas revisões sistemáticas. Além disso, as revisões guarda-chuva fornecem uma visão mais ampla de dados dos estudos, sendo interessante quando todas as possibilidades terapêuticas precisam ser consideradas (Fusar-Poli; Radua 2018).

Primeiramente, foi verificada a necessidade da revisão do tipo guarda-chuva. Este passo inicial garantiu que este estudo tivesse um propósito claro e justificável, evitando esforços redundantes e assegurando que a revisão proposta traria uma contribuição significativa ao campo de estudo.

Em seguida, o protocolo da revisão foi pré-especificado, estabelecendo as diretrizes e procedimentos a serem seguidos ao longo do processo para garantia de qualidade e robustez a revisão tomando como base as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page *et al*., 2022)

Foi estabelecida inicialmente a seguinte questão norteadora de pesquisa (metodologia PICO): P (População) Pacientes com doenças reumatológicas, I (Intervenção) Probióticos como tratamento ou terapia adjuvante, C (Comparação) Tratamento convencional, placebo ou ausência de tratamento, O (Desfecho) Melhora dos sintomas, redução da inflamação, qualidade de vida, redução da necessidade de medicamentos imunossupressores, efeitos colaterais. A síntese da pergunta resultou em: Em pacientes com doenças reumatológicas o uso de probióticos como tratamento ou terapia adjuvante para tratamento é eficaz em comparação com a ausência, placebo ou tratamento convencional? (Donato; Donato, 2019).

Os critérios de inclusão foram: trabalhos publicados nos últimos 20 anos (2004-2024), Revisão Sistemáticas e estudos que responderam à questão PICO. Os critérios de exclusão foram: trabalhos duplicados e revisões realizadas com estudos em animais e *in vitro*.

Realizada nas bases de dados eletrônicas: 1. PubMed: mantida pelo

National Center for Biotechnology Information (NCBI); 2. Biblioteca Virtual em Saúde (BVS): uma iniciativa da Organização Pan-Americana da Saúde; 3. *Scientific Electronic Library Online* (SciELO): biblioteca eletrônica aberta e gratuita que disponibiliza uma coleção de periódicos científicos em formato eletrônico; 4. ScienceDirect: Plataforma online operada pela Elsevier; e 5. Cochrane Library: plataforma online que oferece acesso a um conjunto de bases de dados.

Foram estabelecidos descritores relativos ao estudo usados para definir a população e a amostra, os quais foram consultados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), uma lista controlada de termos desenvolvida pela Biblioteca Virtual em Saúde (De Sousa, 2020). A busca foi iniciada aplicando os descritores (*Rheumatology*), ("*Rheumatic Diseases*") e (*Probiotics*) por meio de operadores booleanos (*AND* e *OR*), de acordo com as regras de sintaxe estabelecidas por cada base de dados vide Tabela 1, resultando na seguinte sintaxe: ((*Rheumatology*) *OR* ("*Rheumatic Diseases*")) *AND* (*Probiotics*).

Tabela 1: Descritores de busca.

Base de dados	Estratégia de busca (agosto, 2024)
PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	((Rheumatology) OR (Rheumatic Diseases)) AND (Probiotics)
SciELO http://www.scielo.org/	((Rheumatology) OR (Rheumatic Diseases)) AND (Probiotics) / (Rheumatology) OR (Rheumatic Diseases) AND (Probiotics)
Cochrane Reviews https://www.cochranelibrary.com	((Rheumatology) OR (Rheumatic Diseases)) AND (Probiotics) / (Probiotics):ti,ab,kw AND (Rheumatology):ti,ab,kw OR (Rheumatic Diseases):ti,ab,kw AND (Systematic Review):ti,ab,kw
BVS https://bvsalud.org/	((Rheumatology) OR (Rheumatic Diseases)) AND (Probiotics)
ScienceDirect https://www.sciencedirect.com/	((Rheumatology) OR (Rheumatic Diseases)) AND (Probiotics)

Fonte: Dados de autoria própria (2024).

A seleção dos estudos foi dividida em três fases. A primeira fase, que consistiu na exclusão daqueles que se encontravam duplicados. Em seguida, a seleção dos estudos remanescentes após o primeiro processamento foi realizada por dois autores (I. B. F. L. e M. F. R), de forma independente, por meio da leitura dos títulos e resumos dos estudos e, posteriormente, feita a leitura do texto

completo para identificar os trabalhos que atendiam aos critérios de elegibilidade. Os resultados foram relatados de acordo com as recomendações do PRISMA, assegurando a clareza e a integridade das informações apresentadas (Page *et al*., 2022).

Os dados coletados para extrair as principais características de cada estudo foram divididos em 3 categorias: 1. Categorização geral dos trabalhos: autores e ano de publicação, periódico, título, país de origem do estudo e língua de publicação, número de trabalhos revisados, tipo de estudo e bases de dados; 2. Métodos de estudo: tamanho da população, média de idade, doença reumatológica, probiótico, tipo de terapêutica instituída, duração do tratamento, ferramenta para avaliação do risco de viés e ferramenta para avaliação da qualidade dos estudos primários; 3. Qualidade e Resultados dos trabalhos: método de avaliação da eficácia, eventos adversos, principais resultados, risco geral de viés, qualidade da evidência dos estudos primários e conclusão. Organizados e categorizados por meio de tabelas.

Foi empregado o instrumento de avaliação metodológica AMSTAR-2 para a realização da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas em análise. Trata-se de um instrumento que realiza a classificação do grau de confiança nos resultados de uma revisão sistemática como: criticamente baixo, baixo, moderado ou alto a partir da resposta a um questionário que contém 16 itens, classificados em críticos ou não críticos. Todos os itens devem ser avaliados de acordo com critérios pré-especificados da ferramenta e respondidos com “Sim” em casos de resultado positivo, “Não” para casos em que não há informações disponíveis ou quando o avaliador julgar que não pode optar pelo benefício da dúvida, ou “Parcialmente Sim” quando é válido indicar adesão parcial ao domínio. Sete dos 16 itens são considerados críticos. Os trabalhos incluídos foram avaliados por dois revisores independentes (I. B. F. L. e M. F. R) às cegas, mascarando os nomes dos autores e revistas, de acordo com a recomendação, evitando qualquer viés potencial e conflito de interesses (Shea *et al*., 2017).

A análise de dados foi realizada a partir dos dados previamente coletados

dos estudos selecionados e dependendo da natureza dos dados, empregaram-se métodos quantitativos e qualitativos para identificar padrões, tendências e relações significativas que respondessem às questões da revisão, agrupando os resultados com valor de importância para a revisão buscando responder às perguntas propostas e identificar suas aplicabilidades para que contribuíssem para a compreensão do tema (Cyriaco *et al*., 2017).

O protocolo foi registrado prospectivamente no Open Science Framework em 06 de maio de 2024 (DOI 10.17605/OSF.IO/V3T6F).

Os resultados foram reportados de maneira transparente, seguindo diretrizes estabelecidas para revisões sistemáticas.

3. Resultados

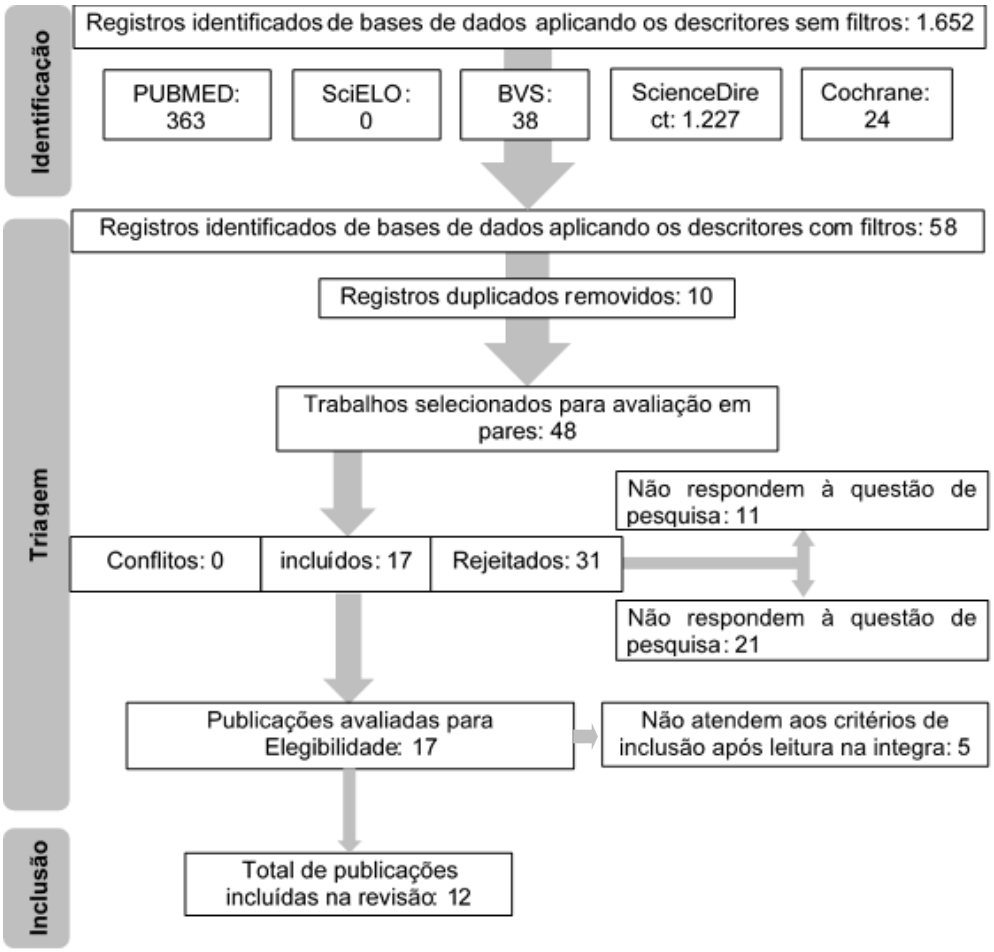
A identificação dos trabalhos nas bases de dados foi realizada em agosto de 2024 e descrita por meio de um fluxograma encontrado na Figura 1, resultando em um total inicial de 1.652 publicações identificadas, distribuídas da seguinte forma: PubMed com 363 registros, ScienceDirect com 1.227, BVS com 38, Cochrane Library com 24 e SciELO com 0. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos e utilizando os mecanismos automatizados de busca das bases de dados, foram removidos 1.594 trabalhos. Em seguida, iniciou-se o processo de seleção em três fases.

Na primeira fase, foram identificadas 10 duplicatas e removidas, restando 48 estudos para as próximas fases. A segunda fase consistiu no processamento independente por dois avaliadores, que realizaram a leitura dos títulos e resumos dos estudos. Dos 48 estudos avaliados na fase 2, 17 foram aceitos. Sendo rejeitados 31 trabalhos: 21 foram excluídos por não responderem à pesquisa após a leitura do título; além disso, 10 trabalhos foram excluídos após a leitura do resumo. Não houve discordâncias sobre a inclusão de estudos.

Durante a leitura na íntegra dos 17 trabalhos, 4 foram excluídos de acordo com os critérios de exclusão por terem sido realizados em animais ou *in vitro* e por

fim 1 foi removido por não ter sido focado em alguma doença de interesse para o trabalho. Resultando em 12 obras incluídas na revisão.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos, segundo recomendações PRISMA.



Fonte: Dados de autoria própria (2024).

A tabela 2 apresenta as principais características das revisões sistemáticas incluídas. As revisões foram publicadas entre 2017 e 2024, e foram conduzidas em diferentes países, incluindo Austrália, Egito, Chipre, Suécia, Itália, Irã, França, Reino Unido e China, refletindo uma ampla representação internacional.

O número de trabalhos revisados nas análises variou significativamente, com um intervalo de 3 a 87 artigos. A maioria dos estudos focou em ensaios

clínicos randomizados (ECR), com alguns incluindo estudos de qualidade inferior, como ensaios clínicos não randomizados (ECNR) e estudos do tipo Ensaio N-de-1 (N-de-1).

Os objetivos das revisões foram variados, abrangendo a eficácia dos probióticos no tratamento de alguma condição ou identificar a segurança ou o impacto dos probióticos na gestão dos sintomas e na atividade da doença, com uma atenção particular ao impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Tabela 2: Resumo das principais características dos estudos incluídos.

N	Autores e Ano	Periódico	Título	País e Língua	N Trabalhos revisados	Tipo de estudo incluído	Base de Dados
1	Lowe *et al.* (2020)	Complementary Therapies in Clinical Practice	A systematic review of the effects of probiotic administration in inflammatory arthritis	País: Austrália / Língua: Inglês	12	ECR (10), QE (2)	PubMed
2	Mohammed *et al.* (2017)	Clinical Rheumatology	The therapeutic effect of probiotics on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials	País: Egito / Língua: Inglês	9	ECR (9)	PubMed
3	Moyseos *et al.* (2024)	Nutrients	The Effect of Probiotics on the Management of Pain and Inflammation in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies	País: Chipre / Língua: Inglês	3	ECR (2), N-de-1 (1)	PubMed
4	Nelson *et al.* (2020)	Nutrients	Do Interventions with Diet or Dietary Supplements Reduce the Disease Activity Score in Rheumatoid Arthritis? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials	País: Suécia / Língua: Inglês	27 - (3) sobre probióticos	ECR (3)	PubMed
5	Ortolan *et al.* (2023)	Joint Bone Spine	The impact of diet on disease activity in spondyloarthritis: A systematic literature review	País: Itália / Língua: Inglês	15 - (2) sobre probióticos	ECR (2)	PubMed
6	Ranjbar *et al.* (2024)	Heliyon	Effects of probiotics supplementation in gastrointestinal complications and quality of life of patients with systemic sclerosis: A systematic review	País: Irã / Língua: Inglês	4	ECR (4)	ScienceDirect
7	Sanchez *et al.* (2022)	Nutrients	Efficacy of Probiotics in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.	País: França / Língua: Inglês	13	ECR (10)	BVS

8	Smith e Pauling (2019)	Seminars in Arthritis and Rheumatism	The efficacy of dietary intervention on gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: A systematic literature review	País: Reino Unido / Língua: Inglês	3 - (1) sobre probióticos	ECNR (1)	PubMed
9	Wu *et al.* (2023)	Nutrients	Effects of Microecological Regulators on Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials	País: China / Língua: Inglês	12 - (6) sobre probióticos	ECR (6)	PubMed
10	Zeng *et al.* (2024)	BMC Medicine	Efficacy and safety of gut microbiota-based therapies in autoimmune and rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis of 80 randomized controlled trials	País: China / Língua: Inglês	87 - (26) sobre doenças reumatológicas	ECR (30)	PubMed
11	Zeng *et al.* (2021)	Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	The Improving Effect and Safety of Probiotic Supplements on Patients with Osteoporosis and Osteopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 10 Randomized Controlled Trials	País: China / Língua: Inglês	11	ECR (10)	PubMed
12	Zeng *et al.* (2022)	Frontiers in Immunology	Safety and efficacy of probiotic supplementation in 8 types of inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis of 34 randomized controlled trials	País: China / Língua: Inglês	37	ECR (34)	PubMed

Legendas: ECR: Ensaios Clínicos Randomizados, ECNR: Ensaios Clínicos Não Randomizados, QE: Quase Experimentais, N-de-1: Ensaio N-de-1.

Fonte: Dados de autoria própria (2024).

A tabela 3 resume os principais resultados das revisões sistemáticas sobre o uso de probióticos no tratamento de doenças reumatológicas. O tamanho da amostra dos estudos variou amplamente, desde 10 até 2.904 participantes, um estudo não informou o tamanho da amostra populacional (Ortolan *et al*., 2023), refletindo a diversidade nas abordagens e escopos dos estudos. A média de idade dos participantes variou de 41 a 77 anos, com um estudo não especificando a idade média exata (Nelson *et al*., 2020).

Os estudos incluídos abordaram 12 condições reumatológicas, sendo elas: Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) (Zeng *et al*., 2024; Zeng *et al*., 2022), Artrite Reumatoide (Lowe *et al*., 2020; Mohammed *et al*., 2017; Nelson *et al*., 2020;

Sanchez *et al*., 2022; Wu *et al*., 2023; Zeng *et al*., 2022; Zeng *et al*., 2024) Artrite Inflamatória Intestinal (AII) (Zeng *et al*., 2022), Esclerose Sistêmica (SSc) (Ranjbar *et al*., 2024; Smith; Pauling 2019; Zeng *et al*., 2024), Espondiloartrite (Lowe *et al*.,2020; Ortolan *et al*., 2023; Sanchez *et al*., 2022; Zeng *et al*., 2024; Zeng *et al*., 2022), Hiperuricemia e Gota (Zeng *et al*., 2022), Lúpus Eritematoso Sistêmico (Zeng *et al*., 2022; Zeng *et al*., 2024), Osteoartrite (Moyseos *et al*., 2024; Zeng *et al*., 2022), Osteoporose (Zeng *et al*., 2021; Zeng *et al*., 2022) Osteopenia (Zeng *et al*., 2022), Fibromialgia (Zeng *et al*., 2024), Síndrome de Sjögren Primária (SSP) (Zeng *et al*., 2024). Em termos de probióticos utilizados, foram empregadas diversas cepas de 7 gêneros diferentes de bactérias nos estudos analisados, sendo elas Bacillus, *Bifidobacterium Enterococcus, Lactococcus, Lactobacillus, Saccharomyces* e *Streptococcus* refletindo uma ampla gama de intervenções probióticas testadas.

A duração do tratamento com probióticos variou de 1 semana a 1 ano, dependendo do estudo, e a maioria dos estudos comparou os efeitos de probióticos com placebo. As ferramentas de avaliação de risco de viés e qualidade da evidência variaram entre os estudos.

A maioria utilizou ferramentas como a Cochrane Risk of Bias Table (Cochrane RoB 1.0) e o Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), enquanto alguns estudos não forneceram informações sobre a avaliação de risco de viés. Entre os 12 estudos revisados, 4 utilizaram o GRADE para avaliar a qualidade da evidência (Lowe *et al*.,2020; Moyseos *et al*., 2024; Nelson *et al*., 2020; Ranjbar *et al*., 2024), e 2 estudos não especificaram a ferramenta usada para avaliação do risco de viés (Lowe *et al*.,2020; Nelson *et al*., 2020)

Tabela 3: Resumo dos principais métodos de estudo.

N	Doença	População	Média de idade	Probiótico	Terapêutica instituída	Duração do tratamento	Avaliação do risco de viés	Avaliação da qualidade

1	Espondiloartrite, Artrite Reumatoide	588	44 a 52	*Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium longum, Enterococcus faecium, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus delbrueckii, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus reuteri, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus salivarius, Saccharomyces boulardii, Streptococcus salivarius, Streptococcus thermophilus*	Probióticos vs Placebo Probiótico vs Tratamento convencional	1 semana a 1 ano	N/D	GRADE
2	Artrite Reumatoide	361	42	*Bacillus coagulans, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus reuteri*	Probióticos vs Placebo	1 semana a 1 ano	Cochrane RoB 1.0	N/D
3	Osteoartrite	501	60 a 67	*Bifidobacterium animalis, Lactobacillus casei Shirota, Lactobacillus rhamnosus, Saccharomyces cerevisiae, Streptococcus thermophilus*	Probióticos vs Placebo	12 a 32 semanas	Cochrane RoB 2.0 / RoBiNT	GRADE
4	Artrite Reumatoide	149	N/D	*Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus reuteri, Lactobacillus rhamnosus*	Probióticos vs Placebo	8 semanas	N/D	GRADE
5	Espondiloartrite	N/D	43	N/D	Probióticos vs Placebo	12 semanas	Cochrane RoB 2.0	N/D

6	Esclerose Sistêmica	176	46 a 50	*Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Saccharomyces boulardii*	Probióticos vs Placebo	1 a 8 semanas	Cochrane RoB 1.0	GRADE
7	Artrite Reumatoide, Espondiloartrite	541	41 a 63	*Bacillus coagulans, Lactobacillus sp.,* mistura de cepas	Probióticos vs Placebo	8 semanas a 1 ano	Cochrane RoB 1.0	Escala de Jadad
8	Esclerose Sistêmica	10	51.7	*Bifidobacterium infantis, Lactobacillus*	Probióticos vs Placebo	8 semanas	Risk of Bias Assessment Tool for Nonrandomized Studies (RoBANS)	N/D
9	Artrite Reumatoide	243	44 a 77	*Bacillus coagulans, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactococcus lactis, Lactobacillus reuteri, Lactobacillus rhamnosus*	Probióticos vs Placebo	8 semanas a 1 ano	Cochrane RoB 1.0	N/D
10	Lúpus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatoide, Artrite Idiopática Juvenil, Espondiloartrite, Fibromialgia, Síndrome de Sjögren Primária, Esclerose Sistêmica	1.566	41	*Bacillus cereus, Bacillus coagulans, Bacillus subtilis, Bifidobacterium, Enterococcus faecalis, Lactobacillus, Lactococcus lactis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus casei, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus reuteri, Lactobacillus salivarius, Streptococcus salivarius, Streptococcus thermophilus*	Probiótico vs Placebo Probiótico vs Dieta Antibiótico vs Probiótico Probiótico vs Tratamento convencional	2 semanas a 1 ano	Cochrane RoB 1.0	N/D

11	Osteoporose e Osteopenia	1.156	57.5 a 76.4	*Bacillus subtilis, Bifidobacterium, Lactobacillus, Lactobacillus reuteri*	Probiótico vs Placebo Probiótico vs Dieta Probiótico vs Tratamento convencional	8 semanas a 1 ano	Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions	N/D
12	Artrite Reumatoide, Artrite Inflamatória Intestinal, Artrite Idiopática Juvenil Espondiloartrite, Osteoartrite, Osteoporose e Osteopenia, Hiperuricemia e Gota	2.904	43.5	*Bacillus cereus, Bacillus coagulans, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium lactis, Enterococcus faecalis, Lactococcus lactis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus reuteri, Lactobacillus salivarius*	Probiótico vs Placebo Probiótico vs Tratamento convencional	2 semanas a 1 ano	Cochrane RoB 2.0	N/D

Legendas: RoB: risco de viés, Cochrane RoB 1.0 e Cochrane RoB 2.0: ferramenta Cochrane Risk of Bias Table, GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
Fonte: Dados de autoria própria (2024).

A Tabela 4 apresenta um resumo dos principais resultados observados nas revisões sistemáticas analisadas. A análise dos estudos sobre a eficácia de probióticos no tratamento de condições reumáticas e inflamatórias revela um panorama misto, com evidências variáveis em relação aos efeitos benéficos e na qualidade dos dados disponíveis.

Quanto aos métodos utilizados para avaliação da eficácia do tratamento, a escala clínica mais frequente nos estudos foi a Disease Activity Score-28 (DAS28) presente em sete estudos (Lowe *et al*., 2020; Mohammed *et al*., 2017; Nelson *et al*., 2020; Sanchez *et al*., 2022; Zeng *et al*., 2021; Wu *et al*., 2023; Zeng *et al*., 2022) e dentre os marcadores de inflamação foi a PCR presente em nove trabalhos (Lowe *et al*., 2020; Mohammed *et al*., 2017; Moyseos *et al*., 2024; Ortolan *et al*., 2023; Sanchez *et al*., 2022; Smith; Pauling 2019; Wu *et al*., 2023; Zeng *et al*., 2024; Zeng *et al*., 2022).

Vários estudos destacaram a eficácia dos probióticos na redução significativa de marcadores inflamatórios: PCR (Lowe *et al*., 2020; Sanchez *et al*., 2022; Wu *et al*., 2023; Zeng *et al*., 2022) e IL-6 (Mohammed *et al*., 2017) com o uso de probióticos, sugerindo um potencial efeito anti-inflamatório. E dentre as variáveis clínicas: DAS28 (Lowe *et al*., 2020; Nelson *et al*., 2020; Sanchez *et al*., 2022; Wu *et al*., 2023) e Questionário Gastrointestinal Tract 2.0 (UCLA GIT 2.0) (Smith; Pauling 2019). Outros limitaram-se apenas a citar melhora em aspectos mais gerais como de qualidade de vida como no trabalho de Lowe *et al*.,2020.

A maioria das revisões documentaram os efeitos adversos encontrados, quatro citaram eventos gastrointestinais (Ranjbar *et al*., 2024; Sanchez *et al*., 2022; Smith; Pauling 2019; Zeng *et al*., 2024), outros três demonstraram que os eventos adversos quando presentes não eram significativos (Lowe *et al*.,2020; Zeng *et al*., 2021; Zeng *et al*., 2022) o restante não se prestou a reportar tal informação.

A qualidade da evidência dos estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas incluiu estudos de baixa, moderada e alta qualidade evidenciados nos trabalhos de Mohammed *et al*., 2017 e Nelson *et al*., 2020. Com relação ao risco de viés também houve variação quanto a avaliação do risco variando de baixo a alto, no qual a maioria das publicações incluiu trabalhos de baixo risco.

Artrite Idiopática Juvenil

Zeng *et al*. (2022) relataram que, no tratamento da AIJ, observou-se uma melhoria nos sintomas com a utilização de probióticos, além de uma redução nos níveis de Interleucina-10 (IL-10). Por outro lado, Zeng *et al*. (2024) indicaram que houve uma melhoria na secreção de anticorpos e uma diminuição da atividade da urease fecal.

Artrite Inflamatória Intestinal

Zeng *et al*. (2022) relataram que a artrite associada à AII apresentou uma

melhoria nos sintomas com a intervenção probiótica.

Artrite Reumatoide

Os resultados da metanálise de cinco revisões sistemáticas indicaram que o uso de probióticos é eficaz na redução da atividade da doença em pacientes com AR, (Lowe *et al*., 2020; Mohammed *et al*., 2017; Sanchez *et al*., 2022; Wu *et al*.,2023; Zeng *et al*.,2022). Foi reportado redução nos níveis de PCR por Zeng *et al*. (2022) e de PCR e DAS28 por Lowe *et al*. (2020), Sanchez *et al*. (2022), Wu *et al*. (2023). Lowe *et al*. (2020) encontrou melhora na qualidade de vida e bem estar. Nelson *et al*. (2020) também encontrou resultados positivos no DAS28 durante os testes na AR com *Lactobacillus casei* e penas um demonstrou que não houve significância nos resultados (Zeng *et al*.,2024). Contudo todos os autores citam necessitar de mais estudos.

Esclerose Sistêmica

A suplementação com probióticos reduziu significativamente os sintomas de refluxo e inchaço/distensão em pacientes com esclerodermia sistêmica (Ranjbar *et al*., 2024; Smith; Pauling 2019), mas não teve efeito em constipação, diarreia ou incontinência fecal (Ranjbar *et al*., 2024). Zeng *et al*. (2024) encontrou melhora na diarreia e dor abdominal. Mas, mais pesquisas são necessárias para fortalecer as evidências.

Espondiloartrite

Vários estudos abordaram o impacto dos probióticos na espondiloartrite. Ortolan *et al*. (2023), Sanchez *et al*. (2022) e Zeng *et al*. (2024) relataram que a administração de probióticos não teve efeito significativo na atividade da doença ou nos sintomas intestinais, indicando a falta de eficácia desses tratamentos em

pacientes com SpA. Em contrapartida, Zeng *et al*. (2022) observaram uma melhora dos sintomas em casos de espondiloartrite e Lowe *et al*. (2020) observaram uma melhoria na qualidade de vida e nos níveis de PCR, mas não foi identificado benefício em relação aos sintomas intestinais.

Lúpus Eritematoso Sistêmico

Zeng *et al*. (2024) relataram que, no contexto do LES, foram observadas reduções nos níveis de IgG, acompanhadas por um aumento nos níveis do componente 3 do sistema complemento (C3).

Hiperuricemia e Gota

Zeng *et al*. (2022) observaram que, no tratamento da hiperuricemia e gota, a intervenção levou a uma redução nos níveis de ácido úrico sérico.

Osteoartrite

A pesquisa de Moyseos *et al*. (2024) avaliou a eficácia do probiótico Lactobacillus casei no tratamento da OA, resultados mostraram que Lactobacillus casei reduziu significativamente a dor e a inflamação em pacientes com OA, enquanto outros probióticos não apresentaram efeito. Zeng *et al*. (2022) encontrou melhoria nos sintomas, com melhores pontuações nas escalas Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) e Visual Analog Scale (VAS). Apesar dos resultados promissores, os autores enfatizam a necessidade de mais estudos devido ao pequeno número de investigações e ao possível risco de viés.

Osteoporose e Osteopenia

Zeng *et al*. (2021) relataram uma melhora percentual na densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar após a intervenção com probióticos, embora não tenha havido diferença significativa no DMO do quadril. Já em Zeng *et al*. (2022), foi observado que o tratamento para osteoporose e osteopenia resultou em uma melhoria geral na densidade mineral óssea.

Fibromialgia

A investigação do uso de probióticos na FM por Zeng *et al*. (2024) observaram diminuição da ansiedade e diminuição da dor. Apontando para a necessidade de mais estudos para confirmar os resultados.

Síndrome de Sjögren Primária

Zeng *et al*. (2024) encontraram uma redução significativa na carga de colonização por cândida nos pacientes com o uso de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus, Streptococcus thermophilus e Bifdobacterium bifdum*.

Tabela 4: Principais resultados

N	Método de avaliação da eficácia	Eventos adversos	Principais resultados	Risco Geral de Viés	Qualidade da evidência	Conclusão
1	**Variáveis Clínicas**: Dor, DAS28, Fadiga, Qualidade de Vida. **Marcadores de Inflamação**: PCR	Sem eventos adversos significativos	Na AR houve tendencia de melhora na qualidade de vida e bem estar, redução significativa nos níveis de PCR com uso de probióticos, melhora significativa no DAS28, principalmente em formulações combinadas. Na SpA houve benefício na qualidade de vida, nos níveis de PCR, nenhum benefício nos sintomas intestinais	N/D	Baixa	Probióticos têm efeito terapêutico na AR. Limitações nos estudos da SpA sugere níveis mais baixos de benefício, mas não foi possível chegar a resultados conclusivos. Mais estudos são necessários
2	**Variáveis Clínicas**: DAS28,	N/D	Os probióticos reduziram as citocinas pró-	N/D	Moderada	Embora os probióticos reduzam

	HAQ, TJC, SJC. **Marcadores de Inflamação**: PCR, VHS, IL-1β, IL-6, IL-10, IL-12), TNF-α		inflamatórias IL-6 na AR, mas não houve diferença na pontuação de atividade da doença entre probióticos e placebo		a alta	as citocinas pró-inflamatórias IL-6 na AR, o efeito clínico não está claro e mais ensaios clínicos randomizados são necessários
3	**Variáveis Clínicas**: WOMAC, Rigidez e Função Física, VAS **Marcadores de Inflamação**: hs-PCR	N/D	*Lactobacillus casei* (cepa Shirota) mostrou redução significativa nos sintomas de dor e inflamação na OA; outros probióticos não tiveram efeito	RoB 2 - Risco Alto / RoBiNT - Risco substancial	Muito Baixa	Probióticos *Lactobacillus* podem ser úteis para dor e inflamação na OA. Porém, mais estudos são necessários devido ao pequeno número de estudos e possível risco de viés
4	**Variáveis Clínicas**: DAS28, DAS28-PCR, DAS28-VHS.	N/D	Probióticos contendo *Lactobacillus casei* reduzem o DAS28 na Artrite reumatoide	N/D	Baixa a alta	Evidências dos efeitos de probióticos no DAS28 de pacientes com AR são limitadas. Descobertas positivas precisam de confirmação em futuros estudos
5	**Variáveis Clínicas**: Avaliação de Atividade da Doença, Bem-Estar Global, Fadiga, Qualidade de Vida, Sintomas Intestinais, BASDAI, BASFI. **Marcadores de Inflamação**: PCR, Calprotectina fecal	N/D	Nenhuma mudança significativa da doença ou sintomas intestinais entre probiótico e placebo	Baixo a Algumas preocupações	N/D	Os probióticos não mostraram efeito significativo na atividade da doença ou sintomas intestinais em pacientes com SpA
6	**Variáveis Clínicas**: Constipação, Diarreia, Gás e Inchaço, Incontinência fecal, Refluxo	Gastrointestinais	Redução significativa com suplementação de probióticos nos sintomas gastrointestinais de refluxo e gás e inchaço; sem efeito significativo para constipação, diarreia ou incontinência fecal	Baixo a Algumas preocupações	Baixa a Moderada	A suplementação com probióticos pode aliviar alguns sintomas gastrointestinais em SSc. No entanto, devido ao número limitado de estudos, mais estudos bem desenhados são necessários para fortalecer esses resultados
7	**Variáveis Clínicas**: DAS28, VAS, HAQ, TJC, SJC, GH, BASDAI,	Gastrointestinais	Diminuição moderada da PCR em pacientes com AR, sem eficácia significativa no DAS28.	Baixo a Alto	Baixa a Moderada	Probióticos podem diminuir moderadamente a atividade da AR, mas

	BASFI, ASQoL, Bem-Estar global, Sintomas Intestinais. **Marcadores de Inflamação**: PCR, VHS		Sem eficácia em pacientes com SpA			não há evidência suficiente para recomendá-los no controle da doença. Estudos adicionais são necessários
8	**Variáveis Clínicas**: UCLA GIT 2.0	Gastrointestinais	Significativa melhoria na pontuação total do UCLA GIT 2.0. A maior melhoria foi identificada na escala de distensão/inchaço. A escala de refluxo, distensão/inchaço também apresentaram uma melhoria. Bem como nas escalas emocionais	Moderado	N/D	Melhoria significativa nos sintomas gastrointestinais da SSc com probióticos. Porém, é necessário um desenho de ensaio robusto para fornecer base de evidências para recomendações futuras nesta área
9	**Variáveis Clínicas**: DAS28, DAS28-PCR, DAS28-VHS, EULAR, TJC, SJC, GH, VAS, ACR20, HAQ, VAS, Resistencia a Insulina **Marcadores de Inflamação**: VHS, PCR, hs-PCR, TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, GM-CSF, Ferritina, Biomarcadores Oxidativos de Stress, Biomarcadores de Estresse Nitrosativo, Concentração lipídica	N/D	A suplementação com probióticos demonstrou redução significativa no índice DAS28, nas articulações dolorosas e nos níveis de PCR, mas não teve impacto significativo nas articulações inchadas	Baixo a Algumas preocupações	N/D	Os probióticos podem ajudar no controle da inflamação e na redução da dor na AR. Contudo, é necessário realizar mais estudos para confirmar esses efeitos, considerando variáveis como idade, duração da doença e regimes de medicação
10	**Variáveis Clínicas**: SLEDAI, TJC, SJC, DAS28, Indicadores de Eficácia, VAS, FIQ, BDI, BAI, EDSS, UCLA GIT 2.0, HAQ-DI, Sintomas Gastrointestinais. **Marcadores de Inflamação**: IgG, C3, PCR,	Gastrointestinais	Na AR, não foram observadas diferenças significativas quanto à atividade da doença ou à contagem de articulações. No LES redução dos níveis de IgG e aumento dos níveis de C3. Para a AIJ melhora da secreção de anticorpos e redução da atividade da urease fecal.	Baixo a Alto	N/D	Terapias baseadas na microbiota intestinal podem ter potencial para tratar LES, AIJ, FM, SSP, enquanto isso, podem não melhorar os sintomas e/ou o fator inflamatório da SpA e da AR

	Marcadores de Inflamação		Na PSS houve redução significativa na carga de cândida nos pacientes. Na SpA, não houve diferenças significativas na atividade da doença ou na gravidade dos sintomas. Na FM houve menos sintomas de ansiedade, não mostrou melhora significativa na dor ou no impacto da doença. Para SSc, melhora dos sintomas gastrointestinais, como diarreia e dor abdominal, mas não houve diferenças significativas em outros índices.			
11	**Variáveis Clínicas**: DMO **Outros**: Osteocalcina, Osteoprotegerina, CTX, RANKL	Sem eventos adversos significativos	Melhora percentual DMO da coluna lombar; sem diferença significativa no DMO do quadril	Baixo a Algumas preocupações	N/D	Os probióticos podem ser suplementos seguros para melhorar a DMO na coluna lombar em pacientes com osteoporose e osteopenia. No entanto, são necessários mais confirmar os resultados.
12	**Variáveis Clínicas**: DAS28, TJC, SJC, PASI, Indicadores de Eficácia, SLEDAI, DAS, DMO. **Marcadores de Inflamação**: PCR, VHS, TNF-α, IL-6, IL-10, Anti-dsDNA Níveis de Anticorpos. **Outros:** Marcadores de Turnover ósseo	Sem eventos adversos significativos	Na AR, observou-se uma redução da PCR. Em casos de SpA, houve melhora dos sintomas. No tratamento da OP e osteopenia, a intervenção resultou em uma melhora na DMO. Para a hiperuricemia e gota, observou-se uma diminuição no ácido úrico sérico. Na OA, houve melhora dos sintomas e pontuações WOMAC e VAS. Na AIJ houve melhora dos sintomas e diminuição de IL-10. Na AII houve melhora dos sintomas com a intervenção probiótica	Baixo a Algumas preocupações	N/D	Os probióticos tem potencial para melhorar sintomas em várias condições como hiperuricemia e gota, AII, AIJ, OA, OP e osteopenia, AR e SpA. No entanto, mais ensaios clínicos randomizados são necessários para confirmar a eficácia e otimizar o design da dosagem dos probióticos

Legenda: N/D: não disponível, DAS: *Disease Activity Score*, DAS28: *Disease Activity Score-28*, DAS28-PCR: *Disease Activity Score* 28 utilizando PCR, DAS28-VHS: *Disease Activity Score* 28 utilizando VHS, PCR: Proteína C reativa, hs-PCR: Níveis de Proteína C-Reativa de alta

sensibilidade, HAQ: *Health Assessment Questionnaire*, HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire - Disability Index*, TJC: *Tender Joints Count*, SJC: *Swollen Joints Count*, VHS: velocidade de hemossedimentação, Imunoglobulinas: (IgG), Interleucinas: (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17), TNF-α: Fator de Necrose Tumoral-α, C3: Componente 3 do Sistema Complemento, BASDAI: Índice de Atividade da Doença da Espondilite Anquilosante de Bath, BASFI: Índice Funcional de Bath, BAI: *Beck Anxiety Inventory*, BDI: *Beck Depression Inventory*, GH: *Global Health Score*, ASQoL: *Quality of Life in Ankylosing Spondylitis*, UCLA GIT 2.0: Questionário Gastrointestinal *Tract* 2.0, EULAR: instrumento de avaliação desenvolvido pela *European League Against Rheumatism*, ACR20: instrumento de avaliação desenvolvido pelo *American College of Rheumatology*, GM-CSF: *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*, SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*, FIQ: *Fibromyalgia Impact Questionnaire*, EDSS: *Expanded Disability Status Scale*, DMO: Densidade mineral óssea, OPG: Osteoprotegerina, RANKL: ativador do receptor do ligante B do fator nuclear-κ, CTX: Peptídeo Terminal Carboxi de Colágeno I, PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*, SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*.
Fonte: Dados de autoria própria (2024).

A Tabela 5 apresenta os resultados da avaliação da qualidade metodológica das 12 revisões sistemáticas. Três foram classificados como de qualidade criticamente baixa (Ortolan *et al.*,2023; Sanchez *et al.*, 2022; Zeng *et al.*,2022), enquanto dois foram considerados de baixa qualidade (Moyseos *et al.*,2024; Wu *et al.*,2023. Além disso, seis estudos foram classificados como de qualidade moderada (Lowe *et al.*, 2020; Mohammed *et al.*, 2017; Nelson *et al.*, 2020; Ranjbar *et al.*, 2024; Smith; Pauling, 2019; Zeng *et al.*, 2024) e apenas um estudo foi avaliado como de alta qualidade (Zeng *et al.*, 2021).

Dentre os critérios considerados como críticos apenas 6 dos 12 estudos apresentaram um protocolo definido (Lowe *et al.*, 2020; Mohammed *et al.*, 2017; Ranjbar *et al.*, 2024; Wu *et al.*, 2023; Zeng *et al.*, 2024; Zeng *et al.*, 2021) (Item 2). Apenas três não utilizaram uma pesquisa abrangente da literatura, limitando-se a um idioma ou não apresentando justificativas adequadas (Ranjbar *et al.*, 2024; Smith; Pauling, 2019; Zeng *et al.*, 2022) (Item 4). Apenas um estudo forneceu uma justificativa adequada para a exclusão de estudos (Nelson *et al.*, 2020) (Item 7). A avaliação do risco de viés foi inadequada em um estudo (Zeng *et al.*, 2024) (Item 9). Dois estudos não forneceram informações sobre os métodos estatísticos utilizados (Nelson *et al.*, 2020; Smith; Pauling, 2019) (Item 11).

Tabela 5: AMSTAR 2

Autores e Ano	(1) Pergunta de Inclusão	(2) Protocolo*	(3) Desenho do Estudo	(4) Busca Completa*	(5) Seleção dos Estudos	(6) Extração de Dados	(7) Justificativa para Exclusão de Estudos*	(8) Detalhes dos Estudos Incluídos	(9) Risco de Viés*	(10) Fontes de Financiamento	(11) Métodos Estatísticos*	(12) Viés na Metanálise	(13) Viés em Estudos Individuais*	(14) Explicação da Heterogeneidade	(15) Viés de Publicação*	(16) Conflito de Interesse	Resultado
Lowe *et al.* (2020)	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Moderado
Mohammed *et al.* (2017)	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Moderado
Moyseos *et al.* (2024)	S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Baixo
Nelson *et al.* (2020)	S	PS	S	S	S	S	S	S	S	S	S/M	S/M	S	S	S/M	S	Moderado
Ortolan *et al.* (2023)	S	N	S	S	S	S	N	N	S	S	S	S	S	S	N	S	Criticamente Baixo
Ranjbar *et al.* (2024)	S	S	S	PS	S	N	PS	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Moderado
Sanchez *et al.* (2022)	S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Criticamente Baixo
Smith e Pauling (2019)	S	PS	S	PS	S	S	PS	PS	PS	N	S/M	S/M	S	S	S	S	Moderado
Wu *et al.* (2023)	N	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Baixo
Zeng *et al.* (2024)	N	S	S	S	S	S	PS	S	N	S	S	S	S	S	S	S	Moderado
Zeng *et al.* (2021)	S	S	S	S	S	S	PS	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Alto
Zeng *et al.* (2022)	S	N	S	PS	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Criticamente Baixo

Legenda: S: Sim; N: Não; PS: Parcialmente sim; S/M: Sem metanálise; *: Questões críticas.
Fonte: Dados de autoria própria (2024).

4. Discussão

No geral, esta revisão sistemática aponta que as terapias baseadas em probióticos podem ser benéficas nas doenças reumáticas, com ressalvas na atividade da doença ou nos sintomas intestinais da SpA. Da tabela 3, pode-se descobrir que quase todos os tratamentos em ECRs são baseados em Bifdobactérias, Lactobacilos e Bacilos; portanto, a terapia baseada na microbiota

pode partir da utilização desses agentes. O mecanismo é discutido da seguinte forma:

Estudos atuais têm mostrado que, até certo ponto, a barreira intestinal e o sistema imunológico humano têm um efeito complexo, trilhões de microrganismos residem em equilíbrio dinâmico no corpo humano, sendo normalmente composto por bactérias, arquéias, bacteriófagos, fungos, protozoários e vírus. Em conjunto, essas comunidades microbianas formam a microbiota humana encontrada em muitas áreas do corpo humano, como a pele, as vias aéreas superiores, o intestino e o trato genital. Destes, 95% dos microrganismos simbióticos residem no intestino, a chamada microbiota intestinal (De-Paula; Forlenza; Forlenza, 2018).

A flora comensal intestinal atua como modulador de diversas funções locais, como a esperada absorção de nutrientes, mas também na regulação do sistema imunológico do hospedeiro e na defesa contra microrganismos patogênicos (Bosco; Noti, 2021; Ellis *et al.*, 2021; Schären; Hapfelmeier, 2021).

Portanto, quando o corpo está em um estado estável a microbiota intestinal e o hospedeiro mantêm uma relação de equilíbrio dinâmico, capaz de proteger o organismo contra a invasão de patógenos por meio da construção de um sistema imunológico auxiliar na mucosa intestinal que pode preservar a saúde do hospedeiro. Esta defesa é alcançada através da formação de um efeito de barreira, no qual os microrganismos intestinais não apenas bloqueiam a proliferação de bactérias patogênicas, também induzem a fortificação da barreira epitelial intestinal, estimulando a proliferação e diferenciação de células epiteliais bem como também competem ativamente por nutrientes e espaço dentro do ambiente intestinal (Fan; Pedersen, 2020).

Outra explicação advém a partir do processamento das substâncias ingeridas pelo hospedeiro, os metabólitos microbianos produzidos são absorvidos pela circulação entero-hepática seguida de liberação na corrente sanguínea onde têm acesso direto aos tecidos periféricos e órgãos, no qual podem exercer uma variedade de efeitos bioativos, impactando assim na saúde do hospedeiro (Shang

et al., 2021).

Quando um patógeno invade, o até então equilíbrio será quebrado, denominado de disbiose. Essa disrupção está intrinsecamente ligada a uma variedade de condições debilitantes, que vão desde inflamatórias, imunomediadas, atópicas e autoimunes. A resposta imunológica é através de células epiteliais da mucosa intestinal que entram em contato íntimo com o conteúdo do lúmen intestinal, desencadeando a ativação do sistema imunológico local e sistêmico. Localmente o tecido linfóide associado ao intestino composto por Placas de Peyer revestidas por células M, realiza a captura e transporte de antígenos até as células T, que acionam linfócitos B imaturos IgM para produzirem anticorpos IgA expressando proteínas pró-inflamatórias (Paixão; Castro, 2016).

Essas proteínas, por sua vez, desencadeiam respostas sistêmicas por meio da circulação entero-hepática, seguida de liberação na corrente sanguínea onde têm acesso direto aos tecidos periféricos e órgãos (Shang *et al*., 2021).

A resposta sistêmica desencadeada deflagra a liberação de substâncias químicas em cascata como as cininas, leucotrienos, interleucinas, prostaglandinas, proteínas sinalizadoras no tecido circundante e células migratórias. A atuação desses mediadores no organismo ocorre de acordo com o tropismo dos receptores dessas citocinas e, também, estão associados aos fatores genéticos predisponentes para o surgimento de doenças, como as autoimunes e doenças inflamatórias (Lamontain *et al*., 2018; Oliveira *et al*., 2011; Rodrigues *et al*., 2020).

Entre essas condições, as doenças reumáticas inflamatórias crônicas apresentam uma grande associação com a predisposição genética associada a esses fatores imunológicos de desequilíbrio das células imunes, por exemplo, na Artrite Reumatoide, Espondilite Anquilosante e Lúpus Eritematoso Sistêmico (Bellan *et al*., 2015; Rodrigues *et al*., 2020).

Os estudos revisados buscaram avaliar as potenciais vias mecanicistas como parte do efeito dos probióticos, contudo não foram todos, Moyseos *et al*. (2024) focou em avaliar apenas as respostas clínicas e sistêmicas. Salientando a

alta prevalência de heterogeneidade entre os resultados. Mas, não diminui os impactos da terapia no controle da doença, pois seus resultados parecem estar alinhados com dados que demonstram a diminuição dos sintomas de AO pela melhora dos fatores inflamatórios, bem como mediadores nociceptivos (Guan *et al*., 2020).

Esta revisão destaca a alta heterogeneidade das intervenções, demografia de estudo e dos resultados estudados até agora, questionando se os probióticos realmente não eram eficazes em determinada condição ou se apenas o tipo específico de probióticos usado no estudo o era. Lowe *et al*. (2020) aponta para heterogeneidade dos dados em relação à idade, sexo, duração da doença e metodologia de avaliação dentre os seus estudos primários, Ortolan *et al*. (2023) questionou em seu estudo se o tempo e a duração da intervenção podem ter prejudicado a resposta. Tal heterogeneidade compromete a formulação de uma resposta direta a respeito da eficácia dos probióticos nesse trabalho. Portanto, a importância de mais estudos robustos, controlados e com baixa heterogeneidade deve ser enfatizada especialmente em áreas com evidências ainda inconsistentes.

Por outro lado, também houveram confluências na homogeneidade dos resultados que favoreceram a identificação de pontos fortes, indicando robustez nos achados. Por exemplo, a recorrência do uso de escalas clínicas, como o DAS28, e marcadores inflamatórios, como a PCR e IL-6, como medidas frequentes de eficácia do tratamento com probióticos. Escolher o DAS28 como o resultado garante resultados de populações atuais e relevantes que têm acesso ao tratamento farmacológico moderno (Lovatto *et al*., 2007).

A PCR, segundo Aguiar *et al*. (2013) é um dos marcadores bioquímicos de fase aguda que aumenta em resposta à inflamação, como uma resposta à estimulação por citocinas pró-inflamatórias produzidas pela resposta sistémica e foi utilizada como método de avaliação de resposta ao uso de probióticos em nove trabalhos (Lowe *et al*., 2020; Mohammed *et al*., 2017; Moyseos *et al*., 2024; Ortolan *et al*., 2023; Sanchez *et al*., 2022; Smith; Pauling 2019; Wu *et al*., 2023; Zeng *et al*., 2024; Zeng *et al*., 2022). Também foi utilizado

um método mais especifico de Proteína C Reativa, o hs-PCR, usado no trabalho de Moyseos *et al*. (2024), que permite a detecção de níveis séricos de PCR consideravelmente menores, contudo costumeiramente não é indicado em casos de diagnóstico ou monitoramento de doenças inflamatórias por ainda não ser bem estabelecida sua aplicabilidade nessas condições.

Apesar dos resultados apontarem em sua maioria para a melhora dos níveis de inflamação por meio da PCR, também, dever-se-ia haver uma incorporação de resultados mais diretamente mensuráveis além dos marcadores inflamatórios. Um exemplo seria a avaliação de alterações relacionadas à OA na cartilagem por meio da morfometria da cartilagem baseada em ressonância magnética, um método não invasivo para a avaliação da cartilagem articular por imagem (Moyseos *et al*., 2024; Wirth *et al*., 2022; Zeng *et al*., 2022).

A DAS28 presente em sete estudos (Lowe *et al*., 2020; Mohammed *et al*., 2017; Nelson *et al*., 2020; Sanchez *et al*., 2022; Zeng *et al*., 2021; Wu *et al*., 2023; Zeng *et al*., 2022) é um método de avaliação clínica que observa a gravidade da doença e monitora a progressão em 28 articulações combinando com a medição de articulações sensíveis e inchadas, avaliação global do paciente e marcadores inflamatórios, como velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C reativa (PCR) (Skoldstam, 2003).

Estudos como o de Tehsin *et al*. (2024) apontou que o DAS28 é um método de avaliação sensível o suficiente para demonstrar que os hábitos alimentares influenciaram significativamente a atividade da doença, depressão e ansiedade em pacientes com condições reumatológicas, portanto é uma ferramenta de avaliação que permitiu que os resultados encontrados na utilização de probióticos nesse tipo de paciente nos estudos de (Lowe *et al*., 2020; Nelson *et al*., 2020; Sanchez *et al*., 2022; Wu *et al*., 2023) seja mensurável além de estar alinhado com estudos que demonstram que os hábitos alimentares atuam positivamente nas doenças inflamatórias.

Com relação aos efeitos adversos, segundo Santos (2010) alguns indivíduos podem vivenciar pouco dos efeitos colaterais relacionados à ingestão

dos probióticos, refletindo o caráter altamente tolerável dessa terapia. O que corrobora com os achados de Lowe *et al*. (2020), Zeng *et al*. (2021) e Zeng *et al*. (2022) que encontraram efeitos adversos, contudo não foram significativos. Quando descritos as reações adversas limitaram-se a eventos gastrointestinais como em outras revisões (Ranjbar *et al*., 2024; Sanchez *et al*., 2022; Smith; Pauling 2019; Zeng *et al*., 2024)

Dificuldades na realização de revisões sistemáticas nessa área também devem ser questionadas quanto a sua capacidade de influenciar nos resultados, Smith e Pauling (2019) e Ranjbar *et al*. (2024) encontraram dificuldades em analisar seus resultados por se tratarem dos primeiros trabalhos em suas respectivas áreas e tratarem de ter uma base de evidências limitada a um baixo e número de pequenos ensaios clínicos. Bem como Moyseos *et al*. (2024) destacou a falta de estudos de alta qualidade sobre os trabalhos analisados, outras limitações estão associadas à falta de estudos de alta qualidade, que significa que os efeitos de estudos individuais provavelmente são inflados.

Outro ponto que deve ser salientado em relação a precaução a respeito dos resultados encontrados nas metanálises, que por mais que seja relatada uma melhora significativa de uma variável analisada, a utilização apenas de estudos primários que já apontavam melhora em detrimento daqueles que indicavam o contrário para que fosse realizada comparabilidade entre os dados podem ser um problema. Ou mesmo devido a incapacidade de extração de dados para serem comparados enviesando a escolha dos dados que receberam análise quantitativa (Sanchez *et al*., 2022).

A qualidade metodológica utilizada para avaliar o nível de evidência das pesquisas e selecionar bons estudos. A qualidade das 12 revisões sistemáticas incluídas nessa revisão guarda-chuva variou entre criticamente baixa a alta. Escassez de estudos relacionados ao tema, pesquisas limitadas na literatura, foram fatores que colaboraram para a qualidade ser baixa.

Por fim, a maioria dos estudos destacou a necessidade de mais pesquisas, especialmente em áreas com poucos dados ou onde os resultados

foram inconclusivos.

5. Conclusão

Os probióticos apresentam um potencial terapêutico em diversas condições reumatológicas, mas as evidências atuais são insuficientes para justificar seu uso clínico rotineiro. A avaliação metodológica revisões sistemáticas revelou qualidade variada, com limitações significativas em critérios críticos. Prevalece a necessidade premente de ensaios clínicos randomizados bem desenhados para validar os benefícios dos probióticos, esclarecer seu impacto clínico e otimizar as dosagens e cepas utilizadas. A pesquisa contínua nesta área é essencial para transformar as promessas iniciais em recomendações clínicas fundamentadas.

Referências

AGUIAR, F. J. B. *et al.* Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Revista da Associação Médica Brasileira,** *v. 59,* n. 1, p. 85-92, jan. 2013. Elsevier BV. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0104-42302013000100016. Acesso em: 13 out. 2024.

ALBRECHT, K. *et al.* Systematisches Review zur Schätzung der Prävalenz entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in Deutschland – Englische Version. **Zeitschrift Für Rheumatologie**, v. 83, n. 1, p. 20-30, 7 fev. 2023. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1007/s00393-022-01302-5. Acesso em: 31 mar. 2024.

BELLAN, M.; PIRISI, M.; SAINAGHI, P. P. Osteoporose na artrite reumatoide: papel do sistema vitamina d/hormônio paratireóideo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n.

3, p. 256-263, maio 2015. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.10.007. Acesso em: 24 abr. 2024.

BERGOT, A.; GIRI, R.; THOMAS, R. The microbiome and rheumatoid arthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 33, n. 6, p. 101497, dez. 2019. Elsevier BV. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2020.101497. Acesso em: 03 abr. 2024.

BOSCO, N.; NOTI, M. The aging gut microbiome and its impact on host immunity. **Genes & Immunity,** v. 22, n. 5-6, p. 289-303, 19 abr. 2021. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41435-021-00126-8. Acesso em: 22 abr. 2024.

CARRO, L. M. Probióticos en infecciones respiratorias. **Open Respiratory Archives**, v. 5, n. 4, p. 100283, out. 2023. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.opresp.2023.100283. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10684386/. Acesso em: 02 abr. 2024.

CATRINA, A. I.; DEANE, K. D.; SCHER, J. U. Gene, environment, microbiome and mucosal immune tolerance in rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 55, n. 3, p. 391-402, 23 dez. 2014. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu469. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4746430/. Acesso em: 03 abr. 2024.

CYRIACO, A. F. F. *et al.* Pesquisa qualitativa: conceitos importantes e breve revisão de sua aplicação à geriatria/gerontologia. **Geriatrics, Gerontology And Aging**, v. 11, n. 1, p. 4-9, mar. 2017. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. Disponível em: http://dx.doi.org/10.5327/z2447-211520171700011. Acesso em: 07 maio 2024.

DE SOUSA, M. N. A. **TRILHAS ACADÊMICAS: caminhos para a concepção, execução e publicação de artigos científicos**. Curitiba: Editora CRV, 2020. 140 p. Disponível em: http://dx.doi.org/10.24824/978655578924.9. Acesso em: 08 dez. 2024.

DE-PAULA, V. D. J. R.; FORLENZA, A. S.; FORLENZA, O. V. Relevance of gutmicrobiota in cognition, behaviour and Alzheimer's disease. **Pharmacological Research,** v. 136, p. 29-34, out. 2018. Elsevier BV. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.07.007. Acesso em: 22 abr. 2024.

DONATO, H.; DONATO, M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. **Acta Médica Portuguesa**, v. 32, n. 3, p. 227-235, 29 mar. 2019. Ordem dos Medicos. Disponível em: http://dx.doi.org/10.20344/amp.11923. Acesso em: 07 maio 2024.

DRAGO, L. *et al.* Effect of Limosilactobacillus reuteri LRE02–Lacticaseibacillus rhamnosus LR04 Combination on Antibiotic-Associated Diarrhea in a Pediatric Population: a national survey. **Journal Of Clinical Medicine**, v. 9, n. 10, p. 3080, 24 set. 2020. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/jcm9103080. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7650601/. Acesso em: 02 abr. 2024.

FAN, Y.; PEDERSEN, O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 1, p. 55-71, 4 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9. Acesso em: 21 abr. 2024.

FUSAR-POLI, P.; RADUA, J. Ten simple rules for conducting umbrella reviews. **Evidence Based Mental Health**, v. 21, n. 3, p. 95-100, 13 jul. 2018. BMJ. http://dx.doi.org/10.1136/ebmental-2018-300014. Disponível em: 10.1136/ebmental-2018-300014. Acesso em: 20 maio 2024.

GUAN, Z. *et al.* Gut microbiome dysbiosis alleviates the progression of osteoarthritis in mice. **Clinical Science**, *v. 134*, n. 23, p. 3159-3174, dez. 2020. Portland Press Ltd. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1042/cs20201224. Acesso em: 05 out. 2024.

HOLERS, V. M. *et al.* Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: protection turns to destruction. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 14, n. 9, p. 542-557, 15 ago. 2018. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/s41584-018-0070-0. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6704378/. Acesso em: 03 abr. 2024.

LAMONTAIN, V. *et al.* Stimulation of TNF receptor type 2 expands regulatory T cells and ameliorates established collagen-induced arthritis in mice. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 16, n. 1, p. 65-74, 29 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2017.138. Acesso em: 23 abr. 2024.

LOVATTO, P.A. *et al*. Meta-análise em pesquisas científicas: enfoque em metodologias. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, p. 285-294, jul. 2007. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/s1516-35982007001000026. Acesso em: 27 out. 2024.

LOWE, J. R. *et al*. A systematic review of the effects of probiotic administration in inflammatory arthritis. **Complementary Therapies In Clinical Practice,** v. 40, p. 1-40, ago. 2020. Elsevier BV. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101207. Acesso em: 10 set. 2024.

MOHAMMED, A. T. *et al*. The therapeutic effect of probiotics on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. **Clinical Rheumatology**, v. 36, n. 12, p. 1-11, 15 set. 2017. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10067-017-3814-3. Acesso em: 10 set. 2024.

MORELLI, L.; CAPURSO, L. FAO/WHO guidelines on probiotics: 10 years later. **Journal of clinical gastroenterology,** v. 46, p. S1-S2, 2012. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1097/mcg.0b013e318269fdd5. Acesso em: 24 abr. 2024.

MOYSEOS, M. *et al*. The Effect of Probiotics on the Management of Pain and Inflammation in Osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. **Nutrients**, v. 16, n. 14, p. 1-13, 12 jul. 2024. MDPI AG. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3390/nu16142243. Acesso em: 10 set. 2024.

NELSON, J. *et al*. Do Interventions with Diet or Dietary Supplements Reduce the Disease Activity Score in Rheumatoid Arthritis? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **Nutrients**, v. 12, n. 10, p. 1-18, 29 set. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.3390/nu12102991. Acesso em: 10 set. 2024.

OLIVEIRA, C. M. B. D. *et al.* Citocinas e dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, n. 2, p. 260-265, abr. 2011. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/s0034-70942011000200014. Acesso em: 24 abr. 2024.

ORTOLAN, A. *et al*. The impact of diet on disease activity in spondyloarthritis: a systematic literature review. **Joint Bone Spine**, *v. 90,* n. 2, p. 1-10, mar. 2023. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2022.105476. Acesso em: 10 set. 2024.

PAGE, M. J. *et al*. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 46, p. 1-12, 30 dez. 2022. Pan American Health Organization. Disponível em: http://dx.doi.org/10.26633/rpsp.2022.112. Acesso em: 28 set. 2024.

PAIXÃO, L. A.; CASTRO, F. F. D. S. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 14, n. 1, p. 1-12, 13 jul. 2016. Centro de Ensino Unificado de Brasilia.

http://dx.doi.org/10.5102/ucs.v14i1.3629. Disponível em: https://www.publicacoesacademicas.uniceub.br/cienciasaude/article/view/3629/3073. Acesso em: 22 abr. 2024.

RANJBAR, M. *et al*. Effects of probiotics supplementation in gastrointestinal complications and quality of life of patients with systemic sclerosis: a systematic review. **Heliyon**, *v. 10,* n. 16, p. 1-12, ago. 2024. Elsevier BV. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e36230. Acesso em: 10 set. 2024.

RODRIGUES, F. *et al.* Artrite reumatoide: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **REVISTA SAÚDE MULTIDISCIPLINAR**, v. 4, n. 1, 2020. Disponível em: http://revistas.famp.edu.br/revistasaudemultidisciplinar/article/view/43. Acesso em: 24 abr. 2024.

ROUND, J. L.; MAZMANIAN, S. K. Inducible Foxp3 + regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, v. 107, n. 27, p. 12204-12209, 21 jun. 2010. Proceedings of the National Academy of Sciences. http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0909122107. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901479/. Acesso em: 03 abr. 2024.

SANCHEZ, P. *et al*. Efficacy of Probiotics in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrients**, *v. 14,* n. 2, p. 354, 14 jan. 2022. MDPI AG. Disponível em: https://doi.org/10.3390%2Fnu14020354. Acesso em: 10 set. 2024.

SANTOS, A. C. A. L. Uso de Probióticos na recuperação da flora intestinal. **Biblioteca Ceh Uerj**, Rio de Janeiro, p. 1-39, jan. 2010. Disponível em: https://doczz.com.br/doc/205720/uso-de-probi%C3%B3ticos-na-recupera%C3%A7%C3%A3o-da-flora-intestinal. Acesso em: 13 out. 2024.

SCHÄREN, O. P.; HAPFELMEIER, S. Robust microbe immune recognition in the intestinal mucosa. **Genes & Immunity**, v. 22, n. 5-6, p. 268-275, 6 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41435-021-00131-x. Acesso em: 22 abr. 2024.

SCHER, J. U. *et al.* The lung microbiota in early rheumatoid arthritis and autoimmunity. **Microbiome**, v. 4, n. 1, p. 1-10, 17 nov. 2016. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1186/s40168-016-0206-x. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5114783/. Acesso em: 03 abr. 2024.

SHANG, J. *et al.* Gut microbiota mediates the absorption of FLZ, a new drug for Parkinson's disease treatment. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 11, n. 5, p. 1213-1226, maio 2021. Elsevier BV. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.01.009. Acesso em: 21 abr. 2024.

SHEA, B. J. *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **Bmj**, p. 1-9, 21 set. 2017. BMJ. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmj.j4008. Acesso em: 07 maio 2024.

SHEN, Z. *et al.* Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. **World Journal Of Gastroenterology**, v. 24, n. 1, p. 5-14, 7 jan. 2018. Baishideng Publishing Group Inc. http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i1.5. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5757125/. Acesso em: 02 abr. 2024.

SKOLDSTAM, L. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. **Annals Of The Rheumatic Diseases**, *v. 62,* n. 3, p. 208-214, 1 mar. 2003. BMJ. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.3.208. Acesso em: 07 out. 2024.

SMITH, E.; PAULING, J. D. The efficacy of dietary intervention on gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: a systematic literature review. **Seminars In Arthritis And Rheumatism,** *v. 49,* n. 1, p. 112-118, ago. 2019. Elsevier BV. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.12.001. Acesso em: 10 set. 2024.

TAN, F. *et al.* Effect of mesalazine combined with probiotics on inflammation and immune function of patients with inflammatory bowel disease. **American Journal Of Translational Research**, v. 14, n. 11, p. 1-9, ago. 2022. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9730058/. Acesso em: 02 abr. 2024.

TEHSIN, F. *et al.* Role of Diet in Influencing DAS28 Score in Rheumatoid Arthritis. **Journal Of Health And Rehabilitation Research**, *v. 4,* n. 3, p. 1-5, 24 set. 2024. Link Medical Institute. http://dx.doi.org/10.61919/jhrr.v4i3.1581. Acesso em: 07 out. 2024.

VANHOOF, J. Prevalence of rheumatic diseases in a rheumatological outpatient practice. **Annals Of The Rheumatic Diseases**, v. 61, n. 5, p. 453-455, 1 maio 2002. BMJ. http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.5.453. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11959771/. Acesso em: 04 abr. 2024.

WIRTH, W. *et al.* Quantitative measurement of cartilage morphology in osteoarthritis: current knowledge and future directions. **Skeletal Radiology**, *v. 52,* n. 11, p. 2107-2122, 15 nov. 2022. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1007/s00256-022-04228-w. Acesso em: 07 out. 2024.

WU, T. *et al*. Effects of Microecological Regulators on Rheumatoid Arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. **Nutrients**, *v. 15,* n. 5, p. 1-19, 22 fev. 2023. MDPI AG. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3390/nu15051102. Acesso em: 10 set. 2024.

YOON, S.; KANG, D. H.; CHOI, T. Y. Psychiatric Symptoms in Systemic Lupus Erythematosus: diagnosis and treatment. **Journal Of Rheumatic Diseases**, v. 26, n. 2, p. 93, 2019. Korean College of Rheumatology. Disponível em: http://dx.doi.org/10.4078/jrd.2019.26.2.93. Acesso em: 31 mar. 2024.

ZENG, L. *et al*. Efficacy and safety of gut microbiota-based therapies in autoimmune and rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis of 80 randomized controlled trials. **Bmc Medicine**, *v. 22,* n. 1, p. 1-31, 13 mar. 2024. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1186/s12916-024-03303-4. Acesso em: 10 set. 2024.

ZENG, L. *et al.* Safety and efficacy of probiotic supplementation in 8 types of inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis of 34 randomized controlled trials. **Frontiers In Immunology**, v. 13, p. 1-24, 23 set. 2022. Frontiers Media SA. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.961325. Acesso em: 02 abr. 2024.

ZENG, L. *et al*. The Improving Effect and Safety of Probiotic Supplements on Patients with Osteoporosis and Osteopenia: a systematic review and meta-analysis of 10 randomized controlled trials. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**, *v. 202*1, p. 1-13, 24 jul. 2021. Hindawi Limited. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1155/2021/9924410. Acesso em: 10 set. 2024.