



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de Revisão

Parasitoses intestinais: efeito protetor na artrite reumatoide?☆

Sandra Maximiano de Oliveira^{a,*}, Ana Paula Monteiro Gomides^b,
Lícia Maria Henrique da Mota^{b,c}, Caliandra Maria Bezerra Luna Lima^{d,e}
e Francisco Airton Castro Rocha^f

^a Hospital Universitário de Brasília (HUB), Brasília, DF, Brasil

^b Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^d Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

^e Programa de Pós-Graduação Interdisciplinar em Modelos de Decisão e Saúde, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

^f Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 16 de setembro de 2015

Aceito em 3 de abril de 2016

On-line em xxx

Palavras-chave:

Artrite reumatoide

Parasitoses intestinais

Imunomodulação

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Helminth infections

Immunomodulation

R E S U M O

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória autoimune, sistêmica, de curso progressivo, caracterizada por exuberante sinovite crônica, que pode gerar deformidades e incapacidade funcional, cujo tratamento precoce minimiza o dano às juntas. Sua etiopatogenia ainda não está completamente elucidada, mas compreende respostas imunológicas com a participação de células T auxiliares (Th1). Uma aparente menor gravidade da AR em pacientes de regiões com menor renda poderia estar associada a maior prevalência de parasitoses intestinais, especialmente as helmintíases. A rigor, um desvio na resposta imune para o predomínio de células T auxiliares (Th2), decorrente da exposição crônica a helmintos, modularia negativamente a inflamação em doentes com AR, e levaria a menor gravidade e dano articular. A revisão de aspectos da influência da resposta imunológica nas parasitoses intestinais, especialmente as helmintíases, em pacientes com artrite reumatoide é o objetivo desse trabalho.

© 2015 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Intestinal parasites infection: protective effect in rheumatoid arthritis?

A B S T R A C T

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune inflammatory disease, with a progressive course, characterized by chronic synovitis that may evolve with deformities and functional disability, and whose early treatment minimizes joint damage. Its etiopathogenesis

☆ Trabalho desenvolvido no Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário de Brasília (HUB), Brasília, DF, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: sandramaximiano@gmail.com (S.M. Oliveira).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.04.002>

0482-5004/© 2015 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

is not fully elucidated but comprises immunologic responses mediated by T helper cells (Th1). An apparent minor severity of RA in patients from regions with lower income could be associated with a higher prevalence of gut parasites, especially helminths. Strictly, a shift in the immune response towards the predominance of T helper cells (Th2), due to the chronic exposure to helminths, could modulate negatively the inflammation in RA patients, resulting in lower severity/joint injury. The interaction between the immunological responses of parasitic helminths in rheumatoid arthritis patients is the purpose of this paper.

© 2015 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune sistêmica, inflamatória, de caráter crônico e progressivo, caracterizada pelo comprometimento simétrico da membrana sinovial das articulações periféricas, com dano e destruição articular.¹ Sua prevalência é estimada em 0,2-1% da população brasileira,² com predomínio em mulheres e maior incidência na faixa de 30-50 anos.¹ É uma doença multifatorial, de etiologia desconhecida, com a contribuição de fatores genéticos (HLA-DR1 e HLA-DR4) e ambientais (exposição a infecções e tabagismo, entre outros) para a perda da tolerância e dano orgânico.³ A doença, se não adequadamente tratada, pode levar à limitação funcional com deformidades irreversíveis e redução na expectativa de vida.¹ O impacto da AR é significativo tanto para o paciente (morbimortalidade e piora da qualidade de vida) como para a sociedade (prejuízo funcional, com queda da produtividade e menor capacidade de participação no mercado de trabalho).²

As doenças parasitárias intestinais abrangem infecções causadas por protozoários e helmintos com grande morbimortalidade. Sua prevalência é estimada em 30% da população das Américas.^{4,5}

Apesar da morbidade e, menos comum, mortalidade que pode estar associada às parasitoses, especificamente no caso de helmintíases, infestações subclínicas ocorrem, como a denunciar uma adaptação do hospedeiro ao parasita, contendo os danos e permitindo a sobrevivência de ambos. Essa adaptação parasita/hospedeiro está relacionada a componentes da resposta imune inata e, no caso da resposta imune adaptativa, ao predomínio de resposta Th2, com maior liberação de citocinas ditas anti-inflamatórias, como as interleucinas (IL) 4, 10 e 13.⁵

Há relatos da menor prevalência e/ou gravidade da AR em populações da África subsaariana e, em nosso meio, embora aborde pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, um estudo em Natal/RN encontrou gravidade similar de pacientes lúpicos, comparados com populações de regiões com maior poder econômico.⁶ Mais recentemente, ao se estudarem crianças portadoras de artrite idiopática juvenil em um centro terciário no Estado do Ceará, observou-se que cerca de dois terços dos pacientes podiam atingir remissão da doença se usassem metotrexato e/ou leflunomida, mesmo com predomínio do subtipo poliarticular, que teria pior prognóstico.⁷ O retardo no diagnóstico e no início do tratamento e a baixa escolaridade familiar e renda, que ocorrem na nossa população, são fatores considerados agravantes do prognóstico em doenças

autoimunes. Portanto, é curioso que a evolução em longo prazo desses pacientes seja no mínimo semelhante, se não menos grave, à encontrada em populações com melhores índices socioeconômicos. Essa boa resposta em pacientes potencialmente mais graves, quando comparada com casuísticas de países ricos do hemisfério norte, abre a possibilidade de que fatores ambientais atuem no curso clínico de doenças autoimunes.

O objetivo deste trabalho é elucidar o potencial efeito protetor que a infecção concomitante por enteroparasitas, especialmente os helmintos, poderia conferir aos doentes com AR. De maio a julho de 2015 foi feita revisão da literatura por meio das bases de dados Pubmed (1970-2015) e Scopus, nos idiomas inglês e português, com as seguintes palavras-chave: artrite reumatoide, helmintíases, imunopatogenia e hipótese higiênica.

Imunopatogenia da artrite reumatoide

A sinóvia ou membrana sinovial é considerada o tecido no qual se inicia e se perpetua o processo inflamatório na AR, ocorrem infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear, hiperplasia da sinóvia e proliferação vascular, associada à produção de citocinas pró-inflamatórias. Essa sinóvia hiperplásica constitui o *pamus* sinovial, que, por invasão do osso subcondral e da cartilagem subjacentes, bem como tendões e ligamentos, leva à destruição articular.^{3,8} Propõe-se, como um mecanismo básico, a perda da tolerância imunológica a antígenos próprios, em indivíduo geneticamente susceptível, que desencadeia a sinovite.³ Em relação aos mecanismos de resposta imune inata, neutrófilos, macrófagos, mastócitos e células *natural killer* participam nessa resposta inflamatória na membrana sinovial.³ Os macrófagos participam tanto como células apresentadoras de antígeno quanto como células efetoras, via liberação de citocinas ditas pró-inflamatórias (p.ex.: fator de necrose tumoral [TNF]- α e IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-15, IL-18 e IL-23), espécies reativas de oxigênio, produção de prostanoídes e metaloproteinases da matriz extracelular.³ Admite-se que o TNF tenha um papel central na patogênese da AR, promovendo a liberação de outros mediadores inflamatórios (como citocinas com ação autócrina e parácrina) e a ativação de linfócitos e macrófagos que contribuem para intensificar a sinovite; além de ativar diretamente osteoclastos, que induzem a reabsorção óssea.³

A AR é classicamente descrita como uma doença imune mediada por células T, especialmente linfócitos efetores Th1 e Th17.^{5,8} A diferenciação de monócitos em osteoclastos é

promovida indiretamente pelo TNF, por ativação do ligante do receptor ativador de fator nuclear $\kappa\beta$ (RANKL), membro da superfamília de TNF.⁹ Essa ação do TNF acaba por implicá-lo na reabsorção óssea inflamatória da AR, uma vez que o resultado da ativação do RANKL estimula a diferenciação e a ativação de osteoclastos, além de inibir a apoptose dessas células.¹⁰ Ainda, a produção de IL-17 pelos linfócitos Th17, presente em altos níveis na sinóvia de indivíduos portadores de AR, regula a expressão de RANKL e contribui para a osteoclastogênese e a progressão do dano articular.⁹ Embora a frequência de células T regulatórias CD4⁺CD25⁺, responsáveis por inibir a proliferação e produção de citocinas pelas células T efetoras, esteja aumentada no líquido sinovial de pacientes com AR, não está claro se essas células estão ativadas nesse ambiente, visto que há perda da autotolerância a antígenos próprios, o que contribui para a persistência do processo inflamatório articular.⁹ Além disso, a apoptose de células T encontra-se inibida, provavelmente devido ao alto nível de citocinas antiapoptóticas, como IL-2, IL-4, IL-15, presentes precocemente na AR.⁹

Também há contribuição da resposta imune humoral na AR, por meio da diferenciação e proliferação de células B, que produzem citocinas podem funcionar como células apresentadoras de antígeno de classe II, colaborando para a perpetuação da sinovite.⁹ A presença de autoanticorpos dirigidos contra a porção Fc de moléculas de IgG, como o fator reumatoide, que ilustra o componente humoral na AR, é detectável em 70-80% dos pacientes, mas também pode estar presente em indivíduos saudáveis e em portadores de outras doenças sistêmicas.⁹ Anticorpos contra autoantígenos modificados por citrulinização por meio da deaminação de arginina (antipeptídeos citrulinados cíclicos) podem estar presentes em até 70% dos pacientes e aparecem precocemente na AR.⁹ O papel exato desses autoanticorpos na patogenia da doença ainda não está claro, mas sabe-se que pacientes soropositivos em altos títulos para esses antígenos tendem a apresentar doença mais agressiva, com maior dano articular e erosão óssea e presença de manifestações extra-articulares.^{3,5}

Imunopatogenia das parasitoses intestinais

Parasitas como os helmintos podem modular a resposta imune e propiciar um ambiente anti-inflamatório que favoreça sua sobrevivência dentro do organismo do hospedeiro, ou seja, suprimem respostas imunes pró-inflamatórias para manter seu ciclo vital.^{3,11} As infecções parasitárias intestinais são crônicas, a reinfestação é comum, e tais organismos, além das alterações inibitórias que ocasionam nas respostas imunes inata e adaptativa, também têm mecanismos de evasão à resposta imunitária do hospedeiro por meio da redução de sua imunogenicidade.⁵ Helmintos geralmente sobrevivem dentro do organismo hospedeiro e provocam infecções persistentes aparentemente porque a resposta imune inata contra eles é reduzida.^{5,12} A ação combinada de mastócitos e eosinófilos contribui para a contenção dos parasitas intestinais.⁵ Tais parasitas são resistentes à fagocitose e aos mecanismos citocidas de macrófagos e neutrófilos.⁵ Alguns helmintos podem ainda ativar a via alternativa do sistema complemento e são resistentes à lise mediada pelas proteínas desse sistema.⁵

Na infecção por helmintos, os parasitas induzem a produção de IL-10 e citocinas Th2 (IL-4, 5, 9 e 13), modificando a estimulação dos macrófagos para fenótipo ativado alternativo, o que favorece a resposta anti-inflamatória de células Th2 e a resposta eosinofílica.^{3,12} Eles também inibem IFN- α , IL-1 β e IL-17 e suprimem a resposta imune inflamatória de células Th1 e Th17.^{3,12,13} Helmintos secretam produtos excretórios-secretórios, como a ES-62, que são glicosilados e induzem citocinas Th2 e expansão de células T regulatórias.¹³ Ademais, a quantidade de células T regulatórias (CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺) que produzem IL-10 e TGF- β aumenta após a infecção por helmintos,^{3,11} contribuindo para sua permanência dentro do organismo hospedeiro.

A homeostase gerada por essas respostas imunes previne uma reação exagerada contra os parasitas que também prejudicariam o hospedeiro, garantindo a sobrevivência dos helmintos.^{11,13}

Efeito protetor das helmintíases na artrite reumatoide

Greenwood, em 1970, observou que indivíduos de vilas nigerianas, apesar de alta incidência de fator reumatoide positivo, apresentavam doença reumática de curso benigno, com bom prognóstico e sem sinais radiológicos de gravidade.¹⁴ Dada a alta prevalência de doenças infecciosas parasitárias naquela população, foi sugerido que a resposta do hospedeiro a múltiplas parasitoses deveria interferir de algum modo no curso das doenças autoimunes.¹⁴ O atraso no diagnóstico, as dificuldades de acesso ao especialista, a pouca adesão ao tratamento e a falha ou o atraso na indicação de drogas modificadoras da doença impactam negativamente a prevalência e a gravidade das doenças autoimunes.¹⁵ Logo, pacientes oriundos de países subdesenvolvidos deveriam apresentar maiores morbidade e mortalidade.¹⁵ Porém, a AR é menos comum em certas áreas de países tropicais em que a incidência de doenças infecciosas, especialmente as parasitárias, é alta.¹⁶ No Nordeste brasileiro, também observou-se menor gravidade da doença reumática autoimune, em parte devido possivelmente a infestações parasitárias endêmicas.¹⁷ Em 1989, Strachan propôs a teoria da "hipótese higiênica": a redução da exposição a patógenos comuns, como os helmintos, aumentou a prevalência de doenças alérgicas e autoimunes em áreas onde as condições sanitárias melhoraram.^{3,6,12,13,18-21}

Os parasitas intestinais são supressores da resposta imunológica pró-inflamatória, o que os permite viver em equilíbrio com o sistema imune do hospedeiro.^{3,12} Assim, além de causar doença, também são potentes moduladores do sistema imunológico.³ Os parasitas relacionados a efeitos protetores da agressividade da doença na AR, descritos na literatura, são *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, *Ascaris suum*, *Heligmosomoides polygyrus bakeri* e *Hymenolepis diminuta*.^{3,12,20,21} Tais patógenos inibem a secreção de citocinas Th1/Th17, induzem células dendríticas tolerantes e promovem a proliferação de células T regulatórias.²¹ A infecção pelo *Schistosoma mansoni* ou *japonicum* pode modificar a função de células dendríticas, macrófagos, células NK e células B, levando à expansão de células Th2 e T regulatórias responsáveis por manter a autotolerância.^{11,18} A infecção de camundongos com

Schistosoma japonicum previamente à indução de artrite pelo colágeno (intervalo de duas semanas) atenuou significativamente os sinais clínicos da artrite, com redução da hiperplasia sinovial, do infiltrado de células mononucleares sinoviais, da angiogênese na sinóvia inflamada, da ativação de osteoclastos e da destruição articular.¹¹ Ocorre diminuição na produção de IFN- γ e aumento na produção de IL-4 e 10, além de queda nos níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , 6 e 17, IFN- γ , RANKL), o que sugere predominância de resposta Th2 e redução de resposta Th1.^{11,18} Essa mudança no perfil imunológico explicaria a menor agressividade e até mesmo a ausência de doença articular nos modelos estudados.^{11,18} No entanto, a infecção dos camundongos com *Schistosoma japonicum* após indução de artrite pelo colágeno não pôde reverter a resposta imunológica já instalada e a lesão articular subsequente.¹¹

Estudos com extratos de *Ascaris suum* (não patogênico para o ser humano), fornecidos tanto por via oral quanto parenteral, para camundongos modelos de artrite induzida por zymosan e pelo colágeno demonstraram efeitos anti-inflamatórios do extrato, com redução da hiperalgesia e do dano na cartilagem articular.^{15,17} O mecanismo observado associado à resposta ao extrato do helminto foi a redução na liberação de mediadores inflamatórios – óxido nítrico, IL-1 β e IL-10 – na articularização dos camundongos.¹⁷ Não houve alteração nos níveis de TNF- α .¹⁷

No indivíduo portador de uma doença reumática autoimune como a AR, a infecção por helmintos poderia potencialmente aliviar os sintomas e melhorar o curso progressivo da doença devido à indução de uma resposta imunológica por células Th2 que antagoniza a resposta por células Th1 presente na doença autoimune.^{6,19} Além da inibição de citocinas Th1, a indução de citocinas regulatórias (IL-10 e TGF- β), a produção de células T regulatórias FOXP3 e a atividade de macrófagos ativados alternativamente influenciariam no efeito protetor da infecção por helmintos em indivíduos com AR.²⁰

Diante da hipótese de que indivíduos infectados por helmintos seriam menos suscetíveis a outras doenças inflamatórias, a infecção parasitária poderia influenciar no tratamento de doenças mediadas por células Th1.²⁰

As infecções por helmintos e os produtos derivados de helmintos (como a ES-62) são ferramentas valiosas para compreender as respostas imunológicas provocadas por esses parasitas, que podem ajudar a identificar novos alvos terapêuticos clinicamente relevantes.¹³ Produtos imunomodulatórios de helmintos, purificados ou sintetizados, devem ser pesquisados a fim de serem usados clinicamente.^{15,19} O grande desafio será identificar e caracterizar antígenos específicos de um determinado helminto que dirija a resposta protetora e os antígenos/moléculas que serviriam como indicadores no desenvolvimento de novos imunobiológicos para o tratamento de uma série de doenças,²⁰ entre elas a AR.

Conclusão

A AR é uma doença sistêmica dolorosa e debilitante, cuja imunopatogenia envolve mecanismos imunes inatos e adaptativos, especialmente a ação de células Th1 e a liberação de citocinas inflamatórias como o TNF- α . O tratamento precoce pode modificar seu curso agressivo e incapacitante. Terapias

biológicas eficazes estão disponíveis para o tratamento da AR, dirigidas ao bloqueio de citocinas inflamatórias específicas. Presume-se que a geração de um ambiente equilibrado imunologicamente como resultado da infecção por helmintos possa reduzir a gravidade de uma doença reumática autoimune concomitante. A melhor compreensão das vias de modulação da ação anti-inflamatória proporcionada pela infecção por helmintos, ou por seus produtos secretórios, pode gerar novas estratégias de tratamento (que inibam de modo mais abrangente as citocinas inflamatórias) e ampliar o arsenal terapêutico atualmente disponível para a AR.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2012;52(2):135–74.
2. Azevedo ABC, Ferraz MB, Ciconelli RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2008;11(5):869–77.
3. Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy RA, Cervera R. *Autoimmunity – From bench to bedside*. 1st ed. Bogotá: El Rosario University Press; 2013.
4. Braz AS, Andrade CAF, Mota LMH, Lima CMBL. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre diagnóstico e tratamento das parasitoses intestinais em pacientes com doenças reumáticas autoimunes. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.10.010>
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and molecular immunology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
6. Bezerra ELM, Vilar MJP, Barbosa OFC, Santos SQ, Castro MA, Trindade MC, et al. Lúpus eritematoso sistêmico (LES): perfil clínico-laboratorial dos pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e índice de dano nos pacientes com diagnóstico recente. *Rev Bras Reumatol*. 2005;45(6):339–42.
7. Alcântara AC, Leite CA, Leite AC, Sidrim JJ, Silva FS Jr, Rocha FA. A longterm prospective real-life experience with leflunomide in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(2):338–44.
8. Ortiz-Flores AM, Ledesma-Soto Y, Calleja EA, Rodríguez-Sosa M, Juárez I, Terrazas LI. *Taenia crassiceps* infection does not influence the development of experimental rheumatoid arthritis. *BioMed Research International*. 2012, 2013: article ID 316980.
9. Andersson AK, Li C, Brennan FM. Recent developments in the immunobiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2008;10(2), article 204.
10. Schett G, Hayer S, Zwerina J, Redlich K, Smolen JS. Mechanisms of disease: the link between RANKL and arthritic bone disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2005;1(1):47–54.
11. Song X, Shen J, Wen H, Zhong Z, Luo Q, Chu D, et al. Impact of *Schistosoma japonicum* infection on collagen-induced arthritis in DBA/1 mice: a murine model of human rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*. 2011;6(8), article e23453.

12. McSorley HJ, Maizels MR. Helminth infections and host immune regulation. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012;25(4):585–608.
13. Pineda MA, Al-Riyami L, Harnett W, Harnett MM. Lessons from helminth infections: ES-62 highlights new interventional approaches in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Immunology*. 2013;177:13–23.
14. Greenwood BM, Herrick EM, Voller A. Can parasitic infection suppress autoimmune disease. *Proc Roy Soc Med*. 1970;63:19–20.
15. Rocha FAC, Leite AKRM, Pompeu MML, Cunha TM, Jr WAV, Soares FM et al. Protective effect of an extract from *Ascaris suum* in experimental arthritis models. *Infection and Immunity*. 2008; 76(6):2736-2745.
16. Mattsson L, Larsson P, Erlandsson-Harris H, Klareskog L, Harris RA. Parasite-mediated down regulation of collagen-induced arthritis (CIA) in DA rats. *Clinical and Experimental Immunology*. 2000;122:477–83.
17. Rocha FAC. Protective role of helminthiasis in the development of autoimmune diseases. *Clinical & Developmental Immunology*. 2006;13(2-4):159–62.
18. He Y, Li J, Zhuang W, Yin L, Chen C, Li J, et al. The inhibitory effect against collagen-induced arthritis by *Schistosoma japonicum* infection is infection stage-dependent. *BioMed Central Immunology*. 2010;11(28).
19. Osada Y, Kanazawa T. Parasitic helminths: new weapons against immunological disorders. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2009;2010, article ID 743758.
20. Matisz CE, McDougall JJ, Sharkey KA, McKay DM. Helminth parasites and the modulation of joint inflammation. *Journal of Parasitology Research*. 2011;2011, article ID 942616.
21. Versini M, Jeandel PY, Bashi T, Bizzaro G, Blank M, Shoenfeld Y. Unraveling the hygiene hypothesis of helminthes and autoimmunity: origins, pathophysiology, and clinical applications. *BioMed Central Medicine*. 2015;13(81).