

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**  
**Curso de Biomedicina**

**Gabriella Ariane Gonçalves e Maria Eduarda Sana Prado**

**DISBIOSE INTESTINAL E A RELAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO DE  
PSORÍASE VULGAR**

**São Paulo**  
**2022**

**Gabriella Ariane Gonçalves e Maria Eduarda Sana Prado**

**DISBIOSE INTESTINAL E A RELAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO DE  
PSORÍASE VULGAR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Dr. Mauro Fantini Nogueira Martins, como requisito parcial para obtenção do título de Biomédico.

**São Paulo**

**2022**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani**

Gonçalves, Gabriella Ariane

Disbiose intestinal e a relação com o desenvolvimento de psoríase vulgar /  
Gabriella Ariane Gonçalves, Maria Eduarda Sana Prado. -- São Paulo:  
Centro Universitário São Camilo, 2022.

33 p.

Orientação de Mauro Fantini Nogueira Martins.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro  
Universitário São Camilo, 2022.

1. Disbiose 2. Inflamação 3. Microbioma gastrointestinal 4. Permeabilidade  
5. Psoríase 6. Psoríase – patogênese I. Prado, Maria Eduarda Sana II.  
Martins, Mauro Fantini Nogueira III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 616.526

**Gabriella Ariane Gonçalves e Maria Eduarda Sana Prado**

**DISBIOSE INTESTINAL E A RELAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO DE  
PSORÍASE VULGAR**

**São Paulo, 2022**

---

**Prof. Dr. Mauro Fantini Nogueira Martins**

---

**Profa. Dra. Dyana Alves Henriques**

**São Paulo**

**2022**

## RESUMO

A psoríase é uma condição crônica imunomediada que pode se manifestar na pele, articulações ou ambos. É uma doença que possui um grande impacto psicossocial e está frequentemente associada a comorbidades. Mesmo sendo uma das condições dermatológicas mais estudadas, a patogênese e a etiologia da psoríase ainda não são completamente compreendidas. Sabendo disso, desenvolvemos esta revisão bibliográfica a fim de analisar a hipótese de que o desenvolvimento da psoríase vulgar pode estar relacionado com o desequilíbrio da microbiota intestinal encontrado nos pacientes acometidos pela doença. Por muitos anos, a psoríase foi considerada uma condição restrita à pele, porém a grande variedade de citocinas e marcadores inflamatórios encontrados no soro desses pacientes indica um estado inflamatório sistêmico. Foi observada uma desregulação da microbiota intestinal em associação com a psoríase, onde os gêneros *Bacteroides* e a bactéria *Faecalibacterium prausnitzii* estavam significativamente diminuídos e o gênero *Ruminococcus* encontrava-se aumentado. Nós sugerimos que a disbiose intestinal pode ter papel importante na patogênese da doença, uma vez que o desequilíbrio desses microrganismos pode estar associado ao aumento da permeabilidade intestinal, possibilitando a translocação de substâncias luminiais, como a endotoxina, para a corrente sanguínea. Um estudo, a fim de comparar a presença de DNA bacteriano no sangue de pacientes com psoríase e indivíduos saudáveis, demonstrou que 29,6% dos pacientes estudados (todos com o fenótipo de PV) possuíam DNA bacteriano no sangue onde a maioria das espécies detectadas foram associadas com a microbiota intestinal. Esse resultado sustenta a hipótese de que há translocação de substâncias luminiais para a corrente sanguínea dos pacientes. A endotoxina proveniente da translocação pode ser reconhecida por células dendríticas da pele através do TLR4 e desencadear o processo inflamatório crônico, onde há grande liberação de IL-22 e IL-17, dando origem as lesões características da psoríase. Em conjunto, esses resultados apontam que há a possibilidade de uma disbiose na microbiota intestinal estar relacionada ao desenvolvimento da psoríase vulgar, e estudos nesse segmento são de extrema importância para a melhora na qualidade de vida dos pacientes que convivem com essa doença.

**Palavras-chave:** Psoríase. Psoríase vulgar. Disbiose intestinal. Microbiota intestinal. Permeabilidade intestinal. Patogênese da psoríase. Inflamação.

## ABSTRACT

Psoriasis is a chronic immunomodulated condition that can be manifested in the skin, joints, or both. It is a disease that has a great psychosocial impact, and it is frequently associated with comorbidities. Despite being one of the most studied dermatological conditions, the pathogenesis and etiology of psoriasis are not yet fully understood. Knowing about it, we developed this literature review to analyze the hypothesis that the development of psoriasis *vulgaris* may be related with the intestinal microbiome imbalance found in patients affected by the disease. For many years it was considered a condition restricted to the skin, but the wide array of cytokines and inflammatory markers found in the serum of these patients indicates a systemic inflammatory state. Dysregulation of the gut microbiome have been observed in association with psoriasis, where *Bacteroides* genus and the bacteria *Faecalibacterium prausnitzii* were significantly decreased and *Ruminococcus* genus was increased. We suggest that intestinal dysbiosis may play an important role in the pathogenesis of the disease, once the imbalance of these microorganisms may be related to the increase of the intestinal permeability, enabling the translocation of luminal substances, like endotoxin, into the bloodstream. A study in order to compare the presence of bacterial DNA in the blood of patients with psoriasis and healthy subjects, showed that 29,6% of the studied patients (all with the PV phenotype) had bacterial DNA in the blood, where most of the species detected were associated with the intestinal microbiome. This result supports the hypothesis that there is translocation of luminal substances into the bloodstream of the patients. The endotoxin from the translocation can be recognized by cutaneous dendritic cells through TLR4 and initiate the chronic inflammatory process, where there is great release of IL-22 and IL-17, hence originating typical psoriatic lesions. Altogether, these results point out that there is the possibility that intestinal dysbiosis may be related to the development of psoriasis *vulgaris*, and studies in this segment are extremely important for improving the life quality of the patients that live with the disease.

**Keywords:** Psoriasis. Psoriasis *vulgaris*. Intestinal dysbiosis. Intestinal microbiome. Intestinal permeability. Pathogenesis of psoriasis. Inflammation.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fotografias de pacientes com psoríase.....	11
Figura 2 – Quantificação de <i>F. prausnitzii</i> na microbiota fecal.....	21
Figura 3 – Ativação de TLR4 por LPS.....	24
Figura 4 – Rede de citocinas na psoríase.....	25
Figura 5 – Disbiose intestinal e a relação com a patogênese da psoríase vulgar.....	28

## LISTA DE ABREVIATURAS

C3 componente 3 do complemento  
C4 componente 4 do complemento  
CD *cluster* de diferenciação  
DII doença inflamatória intestinal  
IFN interferon  
IL interleucina  
LBP proteína ligadora de LPS  
LPS lipopolissacarídeo  
MD proteína mielóide diferenciadora  
MLCK miosina cinase de cadeia leve  
PAMPs padrões moleculares associados a patógenos  
PASI Índice de Gravidade da Psoríase por Área  
PV psoríase vulgar  
RegIIIγ *regenerating islet-derived protein 3 gamma*  
rRNA RNA ribossômico  
Th linfócito T auxiliar  
TJ tight junctions  
TJP1 tight junction protein-1  
TLRs toll-like receptors  
TNF fator de necrose tumoral

## LISTA DE SÍMBOLOS

ng/ml nanogramas por mililitro

= igual

% por cento

pg/ml picograma por mililitro

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	10
2 OBJETIVOS .....	15
3 METODOLOGIA .....	16
4 DESENVOLVIMENTO .....	17
5 CONCLUSÃO .....	27
REFERÊNCIAS .....	29

## 1 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma condição crônica imunomediada que pode se manifestar na pele, articulações ou ambos. A doença é caracterizada, principalmente, por feridas que causam prurido, dor e sensação de queimação (BOEHNCKE; SCHÖN, 2015). De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia os sintomas podem incluir também pele ressecada e rachada, às vezes, com sangramento, unhas grossas, sulcadas, descoladas e com depressões puntiformes e inchaço e rigidez nas articulações. O início da doença parece seguir uma distribuição bimodal, atingindo o pico por volta dos 20-30 anos de idade e novamente por volta dos 50-60 anos de idade. Na maioria dos casos, a doença aumenta e diminui ao longo da vida do paciente, e a remissão espontânea é improvável (KIMMEL; LEBWOHL, 2018).

Existem diferentes formas clínicas da psoríase, sendo elas: psoríase gutata, caracterizada por manchas escamosas em forma de lágrimas, psoríase flexural, cujas lesões ocorrem em áreas flexurais (de curvas ou dobras) e intertriginosas e geralmente é desprovida de escamas devido ao atrito e umidade nesses locais, psoríase pustulosa, caracterizada por pústulas brancas coalescentes (bolhas de pus não infecciosas), psoríase eritrodérmica (FIGURA 1E), rara e potencialmente fatal, afeta toda a superfície corporal e que pode ser desenvolvida a partir de qualquer forma clínica da psoríase e a psoríase vulgar, forma mais comum da doença, manifestando-se em 90% dos casos. É descrita como placas eritematosas, bem delimitadas e cobertas por escamas (FIGURA 1A-D). Afetam principalmente antebraço, pernas e abdome, mas podem apresentar-se em qualquer local da pele ou unhas (BOEHNCKE; SCHÖN, 2015)



**Figura 1.** Fotografias de pacientes com psoríase. A: Psoríase em pequenas placas. B: Psoríase tipo placa espessa localizada. C: Psoríase em placas grandes. D: Psoríase inflamatória localizada. E: Psoríase eritrodérmica. Fonte: Adaptada de Menter *et al.*, 2008.

A psoríase é uma doença que possui um grande impacto psicossocial. Os mitos de que a psoríase é uma doença contagiosa estigmatizam e excluem os pacientes das escolas, locais de trabalho e locais de lazer como piscinas, devastando sua vida social (SAHI *et al*, 2020). A depressão afeta muitos pacientes com psoríase. Um estudo com 100 pacientes com psoríase constatou que 51% se identificaram com a afirmação: “Sinto-me totalmente sozinho com minha psoríase”. Quarenta e sete por cento disseram que “quando minha pele está muito machucada, há momentos em que sinto que a vida não vale a pena ser vivida” (RUSSO; ILCHEF; COOPER, 2004). Além disso ela está frequentemente associada a comorbidades como artrite psoriática, doenças cardiovasculares, obesidade, doença hepática gordurosa não alcoólica, doença inflamatória intestinal e síndrome metabólica, que interferem na qualidade e na expectativa de vida dos pacientes (VIDE; MAGINA, 2017).

Por ser uma doença de evolução crônica qualquer tratamento deve levar em consideração a necessidade do uso prolongado de medicamentos. Existem diversas opções terapêuticas, com variados mecanismos de ação, podendo interferir em diferentes pontos da cadeia imunológica responsável pela doença. O tratamento vai desde medicação tópica á drogas de uso sistêmico, de acordo com o tipo clínico e extensão da doença e com as características do paciente (CARNEIRO, 2007).

Foi estimado que aproximadamente 17% dos pacientes com psoríase, apresentam a doença de forma moderada a severa, o que requer tratamento com drogas sistêmicas (VIDE; MAGINA, 2017). Para esses pacientes são utilizados agentes como o metotrexato, ciclosporina e a acitretina (EUSEBIO; ARMARIO-HITA; MIQUEL, 2014). O metotrexato e a acitretina são medicamentos muito invasivos e que afetam diversas células no corpo causando efeitos adversos como hepatotoxicidade considerável. A acitretina é também um medicamento teratogênico e pode ainda causar lesões ósseas (MARTINS; ARRUDA, 2004). Após o tratamento prolongado com ciclosporina, função renal prejudicada, hipertensão, preocupações com linfoma e um aumento potencial de malignidades cutâneas são reações adversas que podem ocorrer (MENTER; *et al.*, 2008)

A etiologia da psoríase ainda não é bem explicada, porém a formação das lesões na pele é descrita como uma consequência de interações desreguladas entre células da pele e componentes da imunidade inata e adaptativa (BOEHNCKE; SCHÖN, 2015).

O que se acredita atualmente é que as células do sistema imune inato (SII) são ativadas devido a fatores ambientais, que ainda não são bem definidos, mas que pode ser um trauma mecânico ou um estresse psicológico, associados ou não a uma predisposição genética do indivíduo. As células do SII ao serem ativadas produzem fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas que atuam sobre o sistema imune adquirido (SIA) e vice-versa (SANCHEZ, 2010). A ativação de células dendríticas e/ou células T autorreativas representa a etapa inicial do processo de patogênese da doença. Com essa ativação as células dendríticas passam a produzir e secretar citocinas e outros marcadores inflamatórios importantes e se transformam em células apresentadoras de antígenos maduras. As células dendríticas representam os iniciadores da cascata inflamatória patogênica devido sua capacidade de produzir

IFN- $\alpha$ . Uma outra via alternativa para iniciar o processo patogênico é por meio de células T que produzem principalmente IFN- $\gamma$  e, em menor grau, IL-17A. Após isso vem uma fase de amplificação em que há uma reorganização da infiltração de células T dérmicas e formação de aglomerados de células dendríticas/células T que facilitam a ativação da resposta de células T. A maioria das células dendríticas dérmicas infiltrantes secretam IL-23, sustentando assim as células T produtoras de IL-17. A inflamação impulsionada por IL-23/IL-17 é ainda amplificada pelas grandes quantidades de mediadores pró-inflamatórios e pró-proliferativos, e isso contribui para aumentar a resposta celular típica do tecido psoriático (CHIRICOZZI *et al.*, 2018).

Entretanto, a doença não parece estar limitada exclusivamente a fenômenos biológicos relacionados exclusivamente à pele.

Há evidências que demonstram uma conexão íntima e bidirecional entre o intestino e a pele, e vários estudos ligam a saúde gastrointestinal à homeostase e alostase da pele, essa conexão parece estar relacionada ao efeito modulador dos comensais intestinais na imunidade sistêmica. Levkovich *et al.* (2013) em estudo com camundongos demonstraram que aqueles que receberam suplementação de *Lactobacillus reuteri* apresentaram um aumento da espessura dérmica, aumento da foliculogênese e aumento da produção de sebócitos que se manifestaram como pele mais espessa e brilhante (SALEM *et al.*, 2018). Estudos de coorte sugerem que a mudança na microbiota intestinal precede o início da dermatite atópica (DA): bebês com DA têm falta de diversidade bacteriana, além de baixas quantidades de *Bifidobacterium* e *Bacteroides* e altos níveis de *Enterobacteriaceae* (KIM; KIM, 2019).

Nos últimos anos, estudos levantaram a interessante hipótese que a psoríase pode estar, de alguma maneira, relacionada à disbiose intestinal. Eppinga *et al.* (2016) observaram uma diferença na abundância de *Faecalibacterium prausnitzii* no intestino de pacientes com psoríase e em indivíduos saudáveis. Um outro estudo demonstrou diferenças nos filos *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Proteobacteria* (HIDALGO-CANTABRANA; *et al.*, 2019).

Apesar de já se ter o conhecimento das hipóteses imunológicas sobre a etiologia e patogênese da psoríase é possível que existam outros mecanismos. A

descoberta desses mecanismos pode ajudar no desenvolvimento de formas de tratamento menos invasivas, mais eficazes ou até mesmo formas de prevenção.

## **2 OBJETIVOS**

Analisar a hipótese de que o desenvolvimento da psoríase vulgar pode estar relacionado com o desequilíbrio da microbiota intestinal encontrado nos pacientes acometidos pela doença, visando obter um maior conhecimento sobre a etiologia e patogênese da psoríase.

### **3 METODOLOGIA**

Para o desenvolvimento desta revisão bibliográfica serão realizados levantamento e análise da literatura recente em bancos de dados e bibliotecas científicas como PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Os termos pesquisados serão “psoríase”, “psoríase vulgar”, “patogênese”, “disbiose intestinal”, “translocação bacteriana” e “microbiota intestinal”. A pesquisa abrangeu artigos em português, inglês e espanhol publicados depois de 1999.

## 4 DESENVOLVIMENTO

A etiologia da psoríase vulgar (PV) ainda não é bem esclarecida e envolve uma complexa interação entre predisposição genética do indivíduo e fatores ambientais, e por muitos anos foi considerada uma doença restrita à pele. No entanto, marcadores inflamatórios estão muito presentes no soro dos pacientes com essa condição, indicando um estado inflamatório sistêmico (VISSER; KELL; PRETORIUS, 2019). Por exemplo, Ozturk *et al.* (2001) demonstraram que os níveis séricos das proteínas C3 e C4 do sistema complemento se apresentam significativamente maiores em pacientes com PV em comparação com pacientes saudáveis. Posteriormente, em um estudo, Zhang *et al.* (2021) observaram que há uma correlação negativa entre C3 e o gênero *Bacteroides*. Considerando que a redução de bactérias desse gênero na microbiota de pacientes com PV já havida sido relatada (HIDALGO-CANTABRANA *et al.*, 2019), é possível que o aumento de C3 no soro tenha relação com a diminuição desse gênero de bactérias. Além disso, Boscá *et al.* (2015) observaram que existe uma relação positiva entre DNA bacteriano encontrado no soro de pacientes com psoríase e um aumento de níveis séricos de citocinas inflamatórias. Por exemplo, pacientes com DNA bacteriano apresentaram uma média de 130,8 pg/ml de IFN-gama, comparado com apenas 29,7 do grupo sem DNA bacteriano. A IL-6 também se mostrou aumentada no grupo com DNA bacteriano (176,8 x 36,9 pg/ml). Os autores também identificaram aumentos em IL-1B, IL-12 e TNF-alfa. Por isso, levanta-se a hipótese de que a etiologia da doença não está limitada a processos que ocorrem na pele, e que bactérias podem estar atuando como gatilho para a inflamação que ocorre na PV.

Visto que bactérias podem ter alguma relação com a patogênese da doença é plausível acreditar que a microbiota desempenha algum papel relevante na PV. A seguir estão alguns dados sobre a microbiota que permitem iniciar um raciocínio sobre a sua relação com a psoríase.

A microbiota humana pode ser definida como um agregado de microrganismos que vivem conosco, em nós e dentro de nós. O intestino humano é habitado por 100 trilhões de diferentes organismos microbianos, incluindo bactérias, vírus, fungos e protozoários, que são 10 vezes mais do que todas as células do corpo humano (ZHANG *et al.*, 2017). Muitos desses microrganismos são essenciais para a função metabólica e imunológica, pois metabolizam polissacarídeos complexos não

digeríveis em nutrientes essenciais, como vitamina K e B12, butirato e propionato. Estes últimos têm um efeito positivo na integridade da barreira epitelial, que desempenha um papel crucial em impedir a microbiota de entrar na circulação sistêmica e na prevenção da inflamação no intestino (DE PESSEMIER et al, 2021). Além disso, as bactérias no intestino protegem o epitélio de efeitos prejudiciais de patógenos através da inibição da colonização de bactérias patogênicas e produzindo substâncias antimicrobianas, contribuindo para a homeostase. Ainda, a microbiota intestinal estimula ativamente e promove o desenvolvimento e maturação do sistema imune, que é necessária para a defesa do corpo contra patógenos e tolerância imunológica periférica contra potenciais antígenos do lúmen (ZHANG et al, 2017). O microbioma é um regulador importante para o sistema imunológico, pois visa manter a homeostase comunicando-se com tecidos e órgãos. Assim, a disbiose no microbioma da pele e/ou intestino está associada a uma resposta imune alterada, promovendo o desenvolvimento de doenças de pele (DE PESSEMIER et al, 2021). Dado isso, surgiram muitos estudos a fim de avaliar a composição da microbiota dos pacientes com psoríase.

Pensando nessa relação, Hidalgo-Cantabrana *et al.* (2019) analisaram a composição da microbiota intestinal de 19 pacientes com psoríase e compararam com a microbiota do grupo controle (n=20). Para isso, sequenciamento genético de RNA ribossômico (rRNA) 16S e análises bioinformáticas foram feitas com DNA total extraído da microbiota fecal. Embora a microbiota dos dois grupos (psoríase e controle) contivessem os quatro filos dominantes geralmente presentes no intestino humano: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Proteobacteria*, houve uma diferença na abundância de cada filo entre os indivíduos saudáveis e os com psoríase. O gênero *Bacteroides*, da família *Bacteroidetes*, encontrou-se significativamente diminuído no grupo com psoríase comparado ao grupo saudável, e o gênero *Ruminococcus* encontrou-se consideravelmente aumentado (HIDALGO-CANTABRANA *et al.*, 2019). Por outro lado, Tan *et al.* (2018) descreveram um aumento do gênero *Bacteroides* nas amostras fecais de pacientes com psoríase. Essa divergência pode estar relacionada a gravidade e a duração da doença. No estudo de Hidalgo-Cantabrana *et al.* (2019) os pacientes apresentavam psoríase no mínimo há 12 anos e PASI (Índice de Gravidade da Psoríase por Área) > 10 que representa a

doença no estado moderado-grave. Já no estudo de Tan *et al.* (2018), é mencionado apenas a inclusão de pacientes diagnosticados com psoríase vulgar.

Espécies do gênero *Bacteroides* são Gram-negativas, anaeróbicas e constituem aproximadamente 25% da microbiota intestinal normal. Essas bactérias comensais podem afetar o sistema imune intestinal interagindo com o hospedeiro ou produzindo certas moléculas que alteram a resposta imune do intestino. Várias cepas de *Bacteroides* foram estudadas por seus atributos semelhantes a probióticos. *Bacteroides thetaiotaomicron* podem induzir as células de Paneth a produzirem uma lectina bactericida *regenerating islet-derived protein 3 gamma* (RegIIIγ) que exerce seu efeito antimicrobiano ligando-se ao peptidoglicano de organismos Gram-positivos (WEXLER, 2007). Por isso, ter esse gênero diminuído na microbiota pode ocasionar no aumento de bactérias patogênicas e desregulação da homeostase imunológica, contribuindo ainda mais para a disbiose. Já as bactérias do gênero *Ruminococcus* são anaeróbicas e Gram-positivas. O contraste na abundância desses dois gêneros pode estar relacionado, uma vez que a atenuação do gênero *Bacteroides* diminui sua ação antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas. Essa diminuição, conseqüentemente, facilita a proliferação das bactérias com essa característica, que é o caso das bactérias do gênero *Ruminococcus*. Algumas espécies do gênero *Ruminococcus* demonstraram ter ação mucolítica, uma vez que são capazes de degradar mucinas, principais componentes estruturais do muco gastrointestinal. Alguns estudos revelaram o aumento de bactérias mucolíticas em pacientes com inflamações e síndromes metabólicas (TAILFORD *et al.*, 2015). Posto isto, se a concentração de microrganismos mucolíticos encontrar-se aumentada na microbiota intestinal, a degradação da camada mucosa será maior do que a sua reconstituição, e a colonização de bactérias na mucosa fragiliza a barreira intestinal.

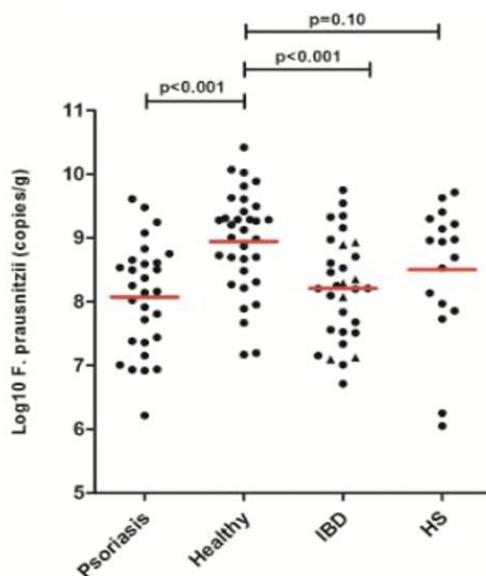
Embora pareça que intestino e pele são órgãos que não estão relacionados, eles podem apresentar uma relação íntima, principalmente ao pensarmos em condições de inflamações crônicas e sistêmicas, que são fortemente influenciadas pela barreira intestinal, como veremos a seguir.

A barreira intestinal previne a entrada de microrganismos patogênicos e substâncias luminas tóxicas enquanto regula a absorção de nutrientes, água e eletrólitos do lúmen para a circulação. Essa barreira é formada por multicamadas que

consistem em uma barreira física intestinal e uma barreira imunológica subjacente. Uma barreira intestinal intacta evita a permeação de antígenos, endotoxinas, patógenos e outras substâncias pró-inflamatórias na circulação, ao passo que a instabilidade intestinal permite a entrada destes, o que pode desencadear uma inflamação local ou sistêmica. Um aumento da permeabilidade sugere que a disfunção da barreira intestinal induz uma inflamação crônica de baixo grau em órgãos alvo, assim como a pele, em virtude dos produtos microbianos (FUKUI, 2016). A barreira física é constituída por uma monocamada de células epiteliais que formam *tight junctions* (TJ). Os complexos proteicos TJ conectam as células epiteliais para reduzir a permeabilidade paracelular. Células epiteliais intestinais expressam *toll-like receptors* (TLRs), dentre eles a sinalização do TLR4 pode influenciar na integridade dos complexos TJ. A sinalização por TLR4 aumenta a permeabilidade intestinal, tanto in vitro como in vivo. A sinalização por TLR4 ativa a miosina cinase de cadeia leve (MLCK) levando a contração do citoesqueleto que relaxa a barreira TJ. Assim, o reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) por TLR regula a permeabilidade intestinal (KINASHI; HASE, 2021). Uma alteração na composição da microbiota e proliferação irregular de algumas espécies pode, então, aumentar a permeabilidade intestinal por conta da ativação dos TLR das células epiteliais. A fim de investigar se há aumento da permeabilidade intestinal em pacientes com PV, Sikora *et al.* (2019) analisaram a concentração de claudina-3 circulante no plasma desses pacientes e observaram que a concentração plasmática dessa proteína foi maior (50,7 ng/ml) em comparação com o controle saudável (43,3 ng/ml). Claudina-3 é uma proteína que altera a malha da TJ e sela a via paracelular contra a passagem de pequenos íons de qualquer carga e solutos sem carga (MILATZ *et al.*, 2010). A concentração dessa proteína circulante no plasma serve como marcador de integridade da barreira intestinal. Sendo assim, a partir dos dados obtidos pelo estudo é possível concluir que pacientes com psoríase têm um aumento na permeabilidade intestinal.

Muitas linhas de investigação sugeriram que a disfunção da barreira epitelial pode ser resultado da perda de espécies benéficas devido à disbiose intestinal. Por exemplo, *Bacteroides spp.* podem produzir ácidos graxos de cadeia curta como propionatos e butiratos, que influenciam no metabolismo energético e melhoram a função da barreira intestinal (KOMINE, 2020). Um outro exemplo é a ação da bactéria

*Faecalibacterium prausnitzii* na manutenção da permeabilidade intestinal. Um estudo feito por Eppinga *et al.* analisou a presença de *Faecalibacterium prausnitzii* em pacientes com psoríase e comparou com a grande concentração deste microrganismo em indivíduos saudáveis. DNA foi isolado de fezes de 29 pacientes com psoríase, 13 pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) e psoríase concomitantemente e de 33 controles saudáveis. Com isso, Eppinga *et al.* identificaram que pacientes com psoríase possuíam uma abundância significativamente baixa de *F. prausnitzii* nas fezes (média= 8.07 log<sub>10</sub>cópias/g) do que os controles saudáveis (média= 8.95 log<sub>10</sub>cópias/g) (Figura1) (EPPINGA *et al.*, 2016). Essa espécie produz moléculas anti-inflamatórias microbianas, que consolidam a integridade da TJ regulando positivamente *tight junction* protein-1 (TJP1) (HIIPPALA *et al.*, 2018). Sendo assim, a redução dessa espécie pode causar um aumento da permeabilidade intestinal dos pacientes com psoríase e consequentemente a permeação de substâncias luminiais, como outras bactérias.



**Figura 2:** Quantificação de *F. prausnitzii* na microbiota fecal. Comparado aos controles saudáveis, pacientes com psoríase possuíam abundância significativamente baixa de *F. prausnitzii* nas fezes. Fonte: Eppinga *et al.*, 2016

Em resumo, a homeostase da composição da microbiota intestinal é de extrema importância para a manutenção da barreira intestinal, alterações na abundância de espécies de microrganismos como as dos gêneros *Bacteroides* e *Faecalibacterium* podem favorecer um aumento da permeabilidade, permitindo a entrada de microrganismo e substâncias tóxicas no soro. Estudos mostraram que pacientes com psoríase apresentam uma menor concentração desses microrganismos no seu microbioma e uma maior permeabilidade intestinal, facilitando uma translocação bacteriana.

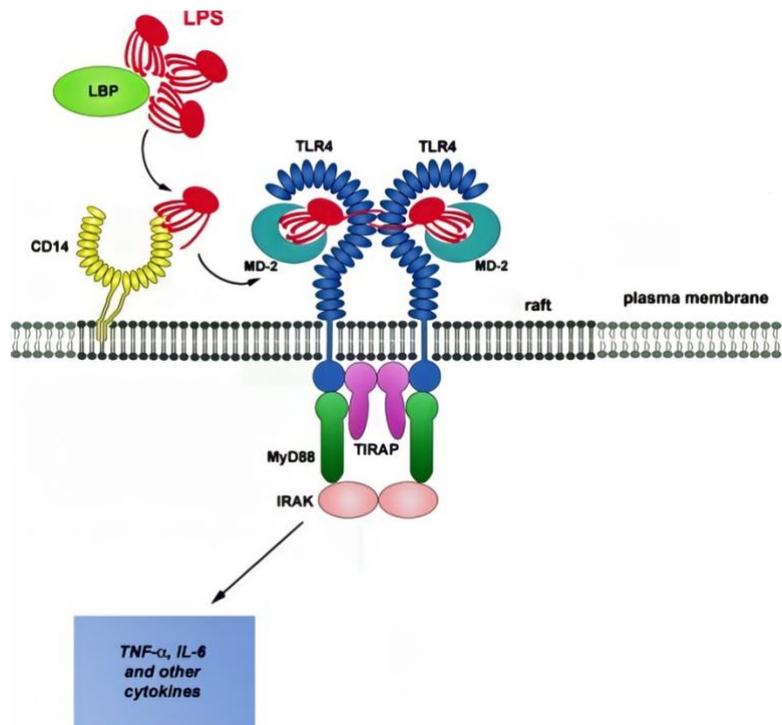
A translocação bacteriana é definida como a invasão de bactérias residentes do intestino através da mucosa intestinal para o tecido estéril subjacente. A translocação bacteriana pode ocorrer através do espaço paracelular, entre as células, devido ao aumento da permeabilidade intestinal causada por mudanças nas TJ. No entanto, a bactéria não necessita atravessar a barreira epitelial para desencadear uma resposta inflamatória. Infiltração e translocação de certas substâncias inflamatórias produzidas pela parede intestinal ou produtos tóxicos do intestino também podem causar danos. Sendo assim, a translocação de componentes celulares de bactérias vivas ou mortas pode desencadear uma resposta imune (NAGPAL; YADAV, 2017). Para investigar a ocorrência de translocação de bactérias em pacientes com PV, uma análise feita por Boscá *et al.* identificou DNA bacteriano no sangue periférico de pacientes com psoríase ativa. Foram incluídos no estudo 54 pacientes com psoríase e 27 controles. DNA bacteriano estava presente em 16 pacientes com psoríase, sendo todos eles com o fenótipo de PV. Nenhum dos 27 controles possuíam DNA bacteriano no sangue. O estudo propôs o intestino como possível origem dessas bactérias, visto que a maioria das espécies detectadas estão associadas a microbiota intestinal (BOSCÁ *et al.*, 2015).

Em combinação com fatores do estilo de vida moderno, o aumento da translocação de bactérias/toxinas de bactérias surgindo de uma parede intestinal mais permeável gera um estado inflamatório de baixo grau. Inflamação crônica de baixo grau é característica de muitas doenças não comunicáveis incluindo diabetes tipo II, doenças cardiovasculares, depressão e doenças autoimunes como a psoríase. A inflamação pode ser induzida pela ligação de PAMPs a TLRs, que são expressos em diferentes tipos celulares como células imunológicas e células endoteliais. O PAMP mais estudado é o lipopolissacarídeo (LPS) ou endotoxina, um componente

importante da parede celular de bactérias Gram-negativas, que está normalmente presente na circulação em concentrações muito baixas. Há a hipótese de que a maior parte desse LPS circulante é de origem intestinal, uma vez que a microbiota intestinal é a maior fonte de LPS derivado de bactérias Gram-negativas.

Sob certas circunstâncias, pode haver um aumento da translocação de endotoxina através da barreira intestinal, levando a um leve aumento da concentração na circulação sanguínea. Esse processo foi associado a diversas doenças não comunicáveis, indicando que a endotoxemia pode ser um importante contribuinte no desenvolvimento dessas condições. A inflamação pode ser induzida pela ligação do LPS com TLR4. TLR4 é um receptor presente em alguns tipos celulares, como células dendríticas, que detecta LPS de bactérias Gram-negativas. Uma fração do LPS denominada lipídeo A interage com a maquinaria de detecção de LPS do TLR4, que inclui proteína mielóide diferenciadora-2 (MD-2), *cluster* de diferenciação 14 (CD-14) e proteína ligadora de LPS (LBP). LBP entrega LPS ao CD14, levando à ativação do TLR4. A ativação do TLR4 estimula a produção de mediadores pró-inflamatórios como TNF- $\alpha$  e IL-6 (Figura 3).

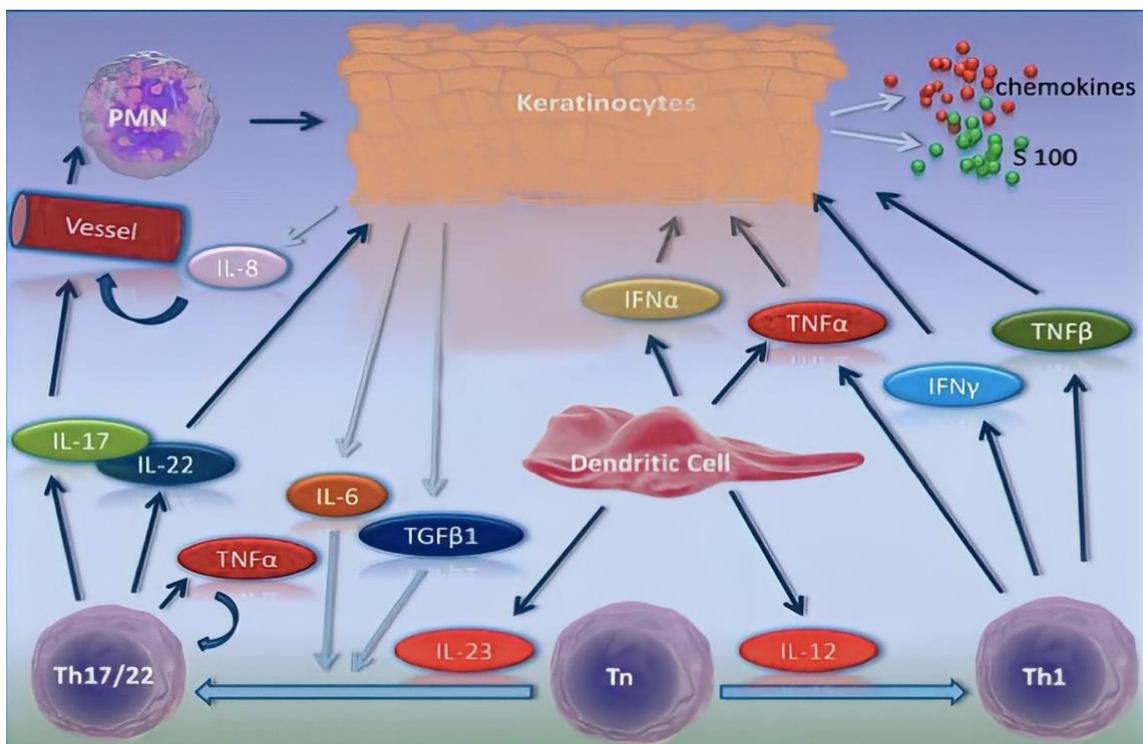
Paralelo ao reconhecimento do LPS pelo TLR4, uma reação pró-inflamatória descontrolada é evitada pela indução de inibidores de TLR4, que provavelmente estão envolvidos na criação de tolerância à endotoxina. A tolerância ao LPS é definida como uma resposta reduzida a exposição ao LPS após um primeiro contato com a endotoxina. Tem sido sugerido que a dose de exposição ao LPS é importante para a determinação da tolerância. Por exemplo, em macrófagos, altas concentrações de LPS induziu uma resposta pró-inflamatória robusta em paralelo com a ativação de mecanismo de feedback inibitórios. Baixas concentrações de LPS, como aquelas observadas em doenças não comunicáveis, removeu supressores de transcrição nos promotores de genes pró-inflamatórios e induziu uma expressão leve, mas persistente de mediadores pró-inflamatórios (PUNDER; PRUIMBOOM, 2015).



**Figura 3:** Ativação de TLR4 por LPS. A ligação do LBP ao LPS facilita a transferência dos monômeros pela CD14. Então, a CD14 carrega a endotoxina para o MD-2 no complexo MD-2/TLR4 para que ocorra a transdução do sinal. Fonte: Adaptado de [Plóciennikowska et al., 2014](#).

Mesmo sendo uma das condições dermatológicas mais estudadas, a patogênese e a etiologia da psoríase ainda não são completamente compreendidas. As complexas interações entre queratinócitos, células dendríticas, linfócitos T e neutrófilos são responsáveis pelas mudanças histopatológicas vistas na doença. A patogênese da psoríase deve-se, principalmente, pela ativação de células dendríticas e a produção de mediadores inflamatórios. Não se sabe qual o estímulo para a ativação dessas células, porém podemos citar a endotoxina como possível gatilho. Células dendríticas ativadas se transformam em células apresentadoras de antígenos maduras, que secretam citocinas como *TNF-α*, *IL-23* e *IL-6* e se tornam capaz de interagir com células T *naive*. *IL-23* em associação com *IL-6* irão determinar a transformação de células T *naive*  $CD4^+$  em linfócitos T (Th)-17, que produzirão *IL-17*, *IL-22* e *TNF-α*. *IL-23* junto com *IL-6* e *TNF-α*, também irão promover a produção de células Th-22 que secretam *IL-22* e *TNF-α*. Todos esses mediadores mantêm a ativação de queratinócitos produzindo citocinas pró-inflamatórias (*TNF-α* e *IL-6*) e quimiocinas, propagando a inflamação crônica (Figura 4) (GEORGESCU *et al.*, 2019). Com a grande expansão de células imunes efetoras tanto na derme como na epiderme, grandes níveis de *IL-17* e *IL-22* são produzidos. Essas duas citocinas juntas

mediam a maior parte da hiperplasia epidérmica, prejudicando a diferenciação de queratinócitos e induzindo sua maturação prematura e cornificação aberrante. IL-17 também induz a produção de quimiocinas recrutadoras de neutrófilos e linfócitos T pelos queratinócitos. Isso se torna um ciclo auto amplificador, onde esses produtos e a homeostase alterada agem de volta nos linfócitos T e nas células dendríticas e perpetuam o processo inflamatório na pele (GISONDI *et al.*, 2020). Sintetizando, a perda de espécies benéficas na microbiota do intestino pode contribuir para o aumento da permeabilidade intestinal nos pacientes com psoríase devido ao relaxamento da *tight junction* dos enterócitos, possibilitando uma translocação maior de endotoxina do intestino para a circulação sistêmica. Assim, o LPS circulante pode ser reconhecido por TLR4 de células dendríticas da pele, ativando-as e iniciando o processo inflamatório. Nesse processo são produzidas grandes quantidades de IL-17 e IL-22, que são responsáveis pela maturação prematura e cornificação aberrante do queratinócitos.



**Figura 4:** Rede de citocinas na psoríase. Adaptado de Georgescu *et al.*, 2019.

Pensando na relação entre LPS e psoríase, um estudo feito por Gyurcsovics e Bertók (2003) testou a hipótese de que a translocação de endotoxina pode ter um papel importante na patogênese da doença. Isso porque sob condições normais, ácidos biliares atuam como detergentes e podem proteger o corpo contra endotoxina

de origem intestinal através da separação em fragmentos não tóxicos, prevenindo a consequente liberação de citocinas inflamatórias. Porém, pacientes com psoríase têm uma redução significativa de ácido biliar na bile. Para esse estudo participaram 800 pacientes com psoríase, sendo que 551 foram tratados com suplementação oral de ácido biliar (ácido desidrocólico) por 1-8 semanas e os outros 249 pacientes receberam terapia convencional. Após avaliação clínica, 434 pacientes dos que receberam suplementação de ácido biliar apresentaram-se assintomáticos (78,8%) e apenas 62 (24,9%) dos que receberam terapia convencional apresentaram melhora clínica durante o mesmo período. O estudo mostra que a neutralização da endotoxina possui efeito positivo na doença, uma vez que diminui seus sinais clínicos. Sendo assim, podemos sugerir a participação de LPS na patogênese da psoríase.

Além dos sinais, sintomas e possíveis comorbidades associadas a psoríase, os pacientes ainda precisam conviver com as consequências e efeitos adversos do recorrente e prolongado tratamento, o que interfere na qualidade de vida dessas pessoas. O conhecimento sobre o papel do microbioma intestinal na psoríase tem sido de extrema importância para a pesquisa de tratamentos menos invasivos.

Existem algumas evidências de que os probióticos possam exercer efeitos imunorreguladores benéficos ao reduzir a inflamação. Em pacientes com psoríase, a administração oral de *Bifidobacterium infantis* por 8 semanas levou a níveis significativamente diminuídos de proteína C reativa inflamatória e TNF- $\alpha$ , embora não esteja claro se isso foi acompanhado por melhorias clínicas. No entanto, em um modelo de psoríase em camundongos, a administração oral de *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 reduziu o TNF- $\alpha$  e as citocinas do eixo IL-23-IL-17, o que foi associado à diminuição das lesões escamosas eritematosas (Y; *et al.*, 2020). A maioria dos probióticos contendo cepas de bactérias produtoras de ácido láctico são não patogênicas e não toxigênicas (ALESSA; *et al.*, 2019).

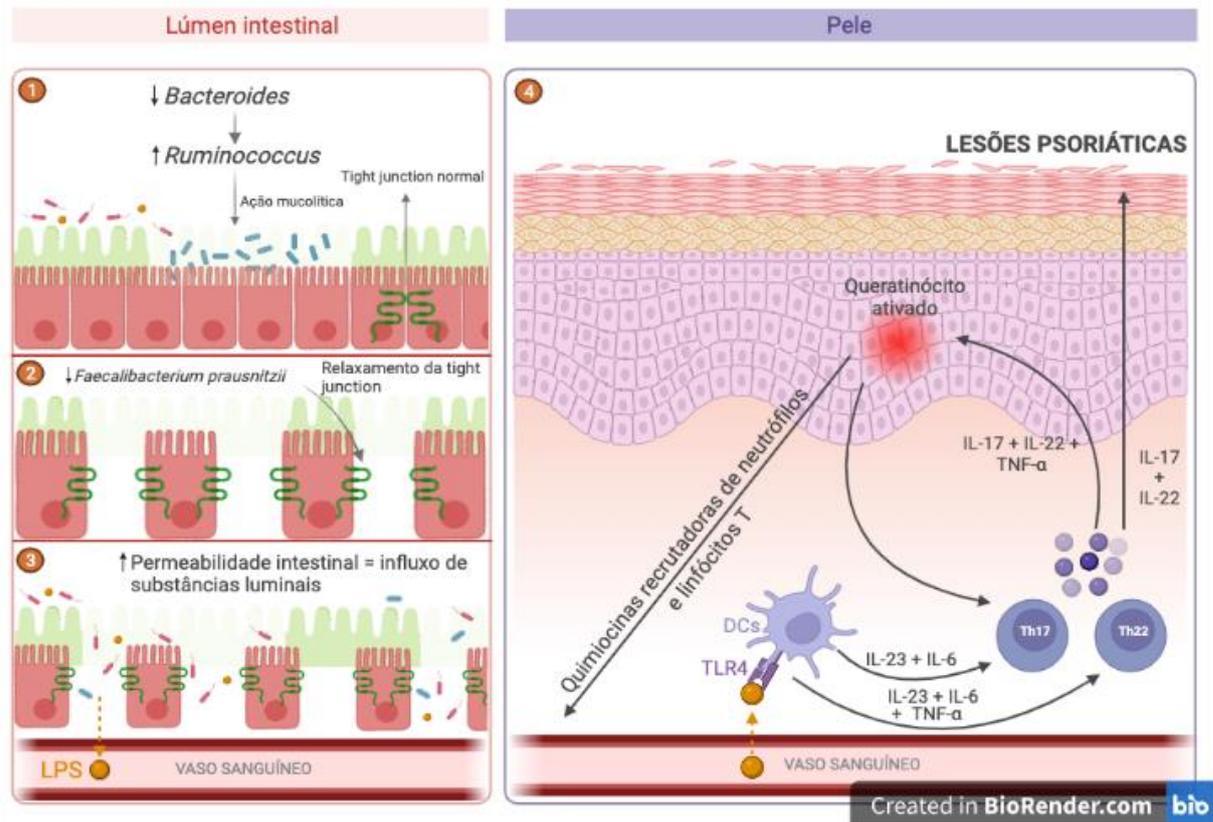
Os probióticos orais ajudam a controlar a microbiota intestinal e possuem baixo risco de efeitos adversos graves e, portanto, são promissores para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas que podem estar associadas ao microbioma intestinal, como a psoríase.

## 5 CONCLUSÃO

Em um apanhado geral, é possível especular um mecanismo de relação entre disbiose intestinal e psoríase que depende das seguintes etapas

- Diminuição na quantidade de bactérias do gênero *Bacteroides* e da bactéria *Faecalibacterium prausnitzii* na microbiota intestinal;
- Atenuação da ação antimicrobiana do gênero *Bacteroides* contra bactérias gram-positivas no intestino;
- Aumento na proliferação de bactérias do gênero *Ruminococcus*;
- Aumento da ação mucolítica nos componentes estruturais do muco gastrointestinal e ativação de TLR por PAMPs devido ao aumento do gênero *Ruminococcus*;
- Diminuição da produção de ácidos graxos de cadeia curta, pelo gênero *Bacteroides*, e de moléculas anti-inflamatórias microbianas que consolidam a integridade da TJ pelas bactérias *Faecalibacterium prausnitzii*.
- Aumento da permeabilidade intestinal e permeação de microrganismos e substâncias luminais, como o LPS, para o soro;
- Ativação de células dendríticas da pele, pela ligação do LPS com TLR4;
- Produção de mediadores pró-inflamatórios
- Interações entre queratinócitos, células dendríticas, linfócitos T e neutrófilos através dos mediadores pró-inflamatórios;
- Maturação prematura e queratinização aberrante dos queratinócitos;
- Lesões psoriáticas.

A figura abaixo, produzida pelas autoras deste trabalho, ilustra o mecanismo proposto.



**Figura 5:** Disbiose intestinal e a relação com a patogênese da psoríase vulgar. A desregulação das espécies da microbiota intestinal leva a uma série de eventos que tem como consequência o aumento da permeabilidade do intestino, possibilitando a translocação de LPS para a circulação sistêmica. O LPS, uma vez que atinge a circulação, pode interagir com células dendríticas da pele e dar início as interações imunológicas que resultam nas lesões psoriáticas. Criado com BioRender.com

Esses dados apontam que há a possibilidade de uma disbiose na microbiota intestinal estar relacionada ao desenvolvimento da psoríase, mas ainda são necessários muitos estudos para que haja uma confirmação dessa hipótese. Esses estudos são de muita relevância para a melhora na qualidade de vida de pacientes que convivem com essa doença.

## REFERÊNCIAS

- ALESSA, Dalal L *et al.* The role of gut microbiome in the pathogenesis of psoriasis and the therapeutic effects of probiotics. **J Family Med Prim Care.**, [s. l.], novembro 2019. DOI 10.4103/jfmprc.jfmprc\_709\_19. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6881942/>. Acesso em: 9 mar. 2022.
- BOEHNCKE, Wolf-Henning; SCHÖN, Michael P. Psoriasis. **The Lancet**, [S.L.], v. 386, n. 9997, p. 983-994, set. 2015. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61909-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61909-7). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26025581/>. Acesso em: 12 maio 2021.
- BOSCÁ, Ana Ramírez *et al.* Identification of Bacterial DNA in the Peripheral Blood of Patients With Active Psoriasis. **JAMA Dermatology**, [s. l.], 2015. DOI 10.1001/jamadermatol.2014.5585. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25760018/>. Acesso em: 25 nov. 2021.
- CARNEIRO, Sueli Coelho da Silva. **Psoríase: Mecanismos de doença e implicações terapêuticas**. 2007. 213 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.
- CHIRICOZZI, Andrea *et al.* Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. **Internacional Journal Of Molecular Sciences**, [s. l.], 2018. DOI <https://doi.org/10.3390/ijms19010179>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/1/179/htm?elqTrackId=c3c57f85450e494dbf8f6b3011a7b93c>. Acesso em: 30 mar. 2022.
- DAHL, Sara Louise *et al.* Lipocalin-2 Functions as Inhibitor of Innate Resistance to Mycobacterium tuberculosis. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 9, 26 nov. 2018. DOI 10.3389/fimmu.2018.02717. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.02717>. Acesso em: 11 ago. 2021.
- DE PESSEMIER, Britta . *et al.* Gut–skin axis: current knowledge of the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions. **Microorganisms** 2021, 9, 353. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020353>. Acesso em: 17 jan. 2022.
- DE PUNDER, Karin; PRUIMBOOM, Leo. Stress Induces Endotoxemia and Low-Grade Inflammation by Increasing Barrier Permeability. **Frontiers in Immunology**, v. 6, 2015. Disponível em: <http://www.frontiersin.org/Inflammation/10.3389/fimmu.2015.00223/abstract>. Acesso em: 23 jan. 2022.
- EPPINGA, Hester *et al.* Similar Depletion of Protective Faecalibacterium prausnitzii in Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease, but not in Hidradenitis Suppurativa. **Journal of Crohn's and Colitis**, [s. l.], v. 10, p. 1067–1075, set. 2016. DOI <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw070>. Disponível em:

<https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/10/9/1067/2605272>. Acesso em: 16 nov. 2021.

EUSEBIO, Esther de; ARMARIO-HITA, José Carlos; MIQUEL, Víctor Alegre de. Treatment of Psoriasis: focus on clinic-based management with infliximab. *American Journal Of Clinical Dermatology*, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 5-16, fev. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-013-0054-4>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24777571/>. Acesso em: 7 jun. 2021.

FUKUI, Hiroshi. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation?. **Inflammatory Intestinal Diseases**, [s. l.], v. 1, 20 jul. 2016. DOI 10.1159/000447252. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5988153/>. Acesso em: 15 out. 2021.

GEORGESCU, Simona-Roxana; TAMPA, Mircea; CARUNTU, Constantin; et al. Advances in Understanding the Immunological Pathways in Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 3, p. 739, 2019. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1422-0067/20/3/739>>. Acesso em: 23 jan. 2022.

GISONDI, Paolo; BELLINATO, Francesco; GIROLOMONI, Giampiero; et al. Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With Cardio-Metabolic Comorbidities. *Frontiers in Pharmacology*, v. 11, p. 117, 2020. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2020.00117/full>>. Acesso em: 23 jan. 2022.

GYURCSOVICS, Klára; BERTÓK, Lóránd. Pathophysiology of psoriasis: coping endotoxins with bile acid therapy. *Pathophysiology*, v. 10, n. 1, p. 57–61, 2003. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928468003000427>>. Acesso em: 23 jan. 2022.

HIDALGO-CANTABRANA, C. *et al.* Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. **British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 181, 28 mar. 2019. DOI 10.1111/bjd.17931 . Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.17931>. Acesso em: 11 nov. 2021.

HIIPPALA, Kaisa *et al.* The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation. **Nutrients**, [s. l.], v. 10(8), 29 jul. 2018. DOI 10.3390/nu10080988. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6116138/>. Acesso em: 10 nov. 2021.

KIM, Jung Eun; KIM, Hei Sung. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. **Journal Of Clinical Medicine**, [s. l.], 2019. DOI 10.3390/jcm8040444. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6518061/>. Acesso em: 31 mar. 2022.

KIMMEL, Grace W; LEBWOHL, Mark. Psoriasis: Overview and Diagnosis. **Nature Public Health Emergency Collection** , [s. l.], 2018. DOI 10.1007/978-3-319-90107-7\_1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7122924/>. Acesso em: 26 mar. 2022.

KINASHI, Yusuke; HASE, Koji. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], 22 abr. 2021. DOI 10.3389/fimmu.2021.673708. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8100306/>. Acesso em: 10 nov. 2021.

KOMINE, Mayumi. Recent Advances in Psoriasis Research; the Clue to Mysterious Relation to Gut Microbiome. **Internacional Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21(7), 8 abr. 2020. DOI 10.3390/ijms21072582. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177330/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

LEVKOVICH, Tatiana. Probiotic bacteria induce a 'glow of health'. **PLoS One**, [s. l.], 2013. DOI 10.1371/journal.pone.0053867. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23342023/>. Acesso em: 31 mar. 2022.

MARTINS, Gladys Aires; ARRUDA, Lucia. Tratamento sistêmico da psoríase - Parte I: metotrexato e acitretina. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, [S.L.], v. 79, n. 3, p. 263-278, maio 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962004000300002>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/Qn9RYPXqNCcnxq9G4nsDZ7s/?lang=pt>. Acesso em: 10 jun. 2021.

MENTER, Alan. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. **J Am Acad Dermatol**, [s. l.], 2008. DOI 10.1016/j.jaad.2008.02.039. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423260/>. Acesso em: 26 mar. 2022.

MILATZ, Susanne *et al.* Claudin-3 acts as a sealing component of the tight junction for ions of either charge and uncharged solutes. **Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - Biomembranes**, [S.L.], v. 1798, n. 11, p. 2048-2057, nov. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamem.2010.07.014>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20655293/>. Acesso em: 12 fev. 2022.

NAGPAL, Ravinder; YADAV, Hariom. Bacterial Translocation from the Gut to the Distant Organs: An Overview. **Ann Nutr Metab**, [s. l.], 2017. DOI 10.1159 / 000479918. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28950279/>. Acesso em: 25 nov. 2021.

ÖZTÜRK, Güler *et al.* Natural killer cell activity, serum immunoglobulins, complement proteins, and zinc levels in patients with psoriasis vulgaris. **Immunological Investigations**, [s. l.], 2001. DOI 10.1081/IMM-100105063. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/IMM-100105063>. Acesso em: 12 jan. 2022.

RUSSO, Paul AJ; ILCHEF, Ralf; COOPER, Alan J. Psychiatric morbidity in psoriasis: A review. **Australasian Journal of Dermatology**, [s. l.], 2004. DOI doi:10.1111/j.1440-0960.2004.00078.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15250891/>. Acesso em: 24 mar. 2022.

SAHI, Faryal Mustansir. Association Between Psoriasis and Depression: A Traditional Review. **Cureus**, [s. l.], 2020. DOI 10.7759/cureus.9708. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7489316/>. Acesso em: 25 mar. 2022.

SALEM, Iman *et al.* The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. **Frontiers In Microbiology**, [s. l.], 2018. DOI 10.3389/fmicb.2018.01459. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6048199/>. Acesso em: 31 mar. 2022.

SANCHEZ, Ana Paula Galli. Imunopatogênese da psoríase. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s. l.], 2010. DOI <https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000500028>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/jQKC3wrwd9LyY3dWSX44zjB/?lang=pt>. Acesso em: 29 mar. 2022.

SCHRÖDER, J. M.; HARDER, J. Human beta-defensin-2. **Int J Biochem Cell Biol**, [s. l.], v. 31, jun. 1999. DOI 10.1016/s1357-2725(99)00013-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10404637/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

SIKORA, M. *et al.* Claudin-3 – a new intestinal integrity marker in patients with psoriasis: association with disease severity. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, [S.L.], v. 33, n. 10, p. 1907-1912, 19 jun. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15700>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.15700>. Acesso em: 15 jan. 2021.

Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Psoríase**. Rio de Janeiro.

SOKOLOVA, Maria V. *et al.* A set of serum markers detecting systemic inflammation in psoriatic skin, entheses, and joint disease in the absence of C-reactive protein and its link to clinical disease manifestations. **Arthritis research & therapy**, [s. l.], v. 22, 12 fev. 2020. DOI 10.1186/s13075-020-2111-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7017480/>. Acesso em: 21 out. 2021.

TAILFORD, Louise E. *et al.* Mucin glycan foraging in the human gut microbiome. **Frontiers in Genetics**, [s. l.], v. 6, 19 mar. 2015. DOI 10.3389/fgene.2015.00081. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2015.00081>. Acesso em: 23 nov. 2021.

TAN, Lirong *et al.* The Akkermansia muciniphila is a gut microbiota signature in psoriasis. **Experimental Dermatology**, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 144-149, 30 jan. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/exd.13463>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/exd.13463>. Acesso em: 05 mar. 2022.

VIDE, Júlia; MAGINA, Sofia. Moderate to severe psoriasis treatment challenges through the era of biological drugs. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 92, n. 5, p. 668-674, out. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175603>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/4mStTzgFHyY84YdgHyzFQ4d/?lang=en#>. Acesso em: 07 jun. 2021.

VISSER, Maria J. E.; KELL, Douglas B.; PRETORIUS, Etheresia. Bacterial Dysbiosis and Translocation in Psoriasis Vulgaris. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 9, 4 fev. 2019. DOI 10.3389/fcimb.2019.00007. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2019.00007>. Acesso em: 13 out. 2021.

WEXLER, Hannah M. Bacteroides: the Good, the Bad, and the Nitty-Gritty. **Clinical Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 20, 20 out. 2007. DOI 10.1128/CMR.00008-07. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2176045/>. Acesso em: 11 nov. 2021.

Y, Yu *et al.* Changing our microbiome: probiotics in dermatology. **Br J Dermatol**, [s. l.], janeiro 2020. DOI 10.1111/bjd.18088. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31049923/>. Acesso em: 2 mar. 2022.

ZHANG, Ming *et al.* Interactions between Intestinal Microbiota and Host Immune Response in Inflammatory Bowel Disease. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 8, 14 ago. 2017. DOI 10.3389/fimmu.2017.00942. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00942>. Acesso em: 5 nov. 2021.

ZHANG, Xinyue *et al.* Dysbiosis of gut microbiota and its correlation with dysregulation of cytokines in psoriasis patients. **BMC Microbiology**, [s. l.], 8 mar. 2021. DOI <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02125-1>. Disponível em: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-021-02125-1#citeas>. Acesso em: 20 jan. 2022.