

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
CURSO DE MEDICINA
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA



**RELAÇÃO ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL E O DESENVOLVIMENTO DE
URTICÁRIA CRÔNICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (TCC)

CAMILA CAMPOS DE OLIVEIRA
DANIELA PEREIRA SANTOS

GOIÂNIA, GO
2025

CAMILA CAMPOS DE OLIVEIRA
DANIELA PEREIRA SANTOS

**RELAÇÃO ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL E O DESENVOLVIMENTO DE
URTICÁRIA CRÔNICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como exigência parcial
para graduação no curso de
Medicina da Pontifícia Universidade
Católica de Goiás (PUC GO).

Orientador: Prof.^a Isadora Carvalho
Medeiros Francescantonio

GOIÂNIA, GO
2025

RESUMO

A Urticária Crônica (UC) é uma doença de pele caracterizada por pápulas e angioedemas por um período maior que seis semanas. É uma condição que afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes acometidos. A disbiose intestinal, marcada por um desbalanço entre as bactérias intestinais, possui um papel relevante no desenvolvimento da UC, uma vez que afeta a regulação imunológica do organismo.

Palavras-chave: Urticária Crônica; Microbiota intestinal; Disbiose

ABSTRACT

Chronic Urticaria (CU) is a skin condition characterized by wheals and angioedema lasting for more than six weeks. It significantly affects the quality of life of affected patients. Intestinal dysbiosis, marked by an imbalance among gut bacteria, plays a relevant role in the development of CU, as it impacts the immune regulation of the body.

Keywords: Chronic Urticaria; Gut Microbiota; Dysbiosis.

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	4
INTRODUÇÃO.....	5
JUSTIFICATIVA.....	6
OBJETIVOS.....	7
METODOLOGIA.....	8
RESULTADOS.....	9
DISCUSSÃO.....	12
CONCLUSÃO.....	17
FIGURAS E TABELAS.....	19
REFERÊNCIAS.....	24

INTRODUÇÃO

A Urticária Crônica (UC) é uma doença muito prevalente e que afeta muito a Qualidade de Vida (QV) dos pacientes acometidos. É uma condição imunomediada caracterizada pelo desenvolvimento de pápulas, angioedema ou os dois. Diversos fatores podem levar a ocorrência da urticária, como medicamentos, alimentos, doenças sistêmicas, entre outros. Porém, diversos estudos têm investigado a real etiologia e fisiopatogenia da doença, uma vez que esses fatores ainda não estão muito bem esclarecidos (Yuksekal et al., 2022).

A disbiose é considerada um desequilíbrio, tanto na diversidade quanto na composição, da microbiota intestinal. Essa disbiose intestinal pode levar a diversos problemas, como inflamação crônica, disfunção metabólica e imunológica (Cesic et al., 2023).

A relação entre disbiose e o desenvolvimento de UC ainda é um pouco desconhecida, porém os estudos têm, cada vez mais, sugerido que a microbiota intestinal desempenha um importante papel na fisiopatologia da UC. Isso acontece, pois a microbiota intestinal desempenha um importante papel na regulação do sistema imunológico, sendo a disbiose intestinal um fator relevante no desenvolvimento de doenças imunomediadas, como a UC. Uma consequência importante da redução da exposição aos efeitos imunomoduladores da microbiota intestinal, pode-se perceber um aumento considerável na incidência e na prevalência de distúrbios alérgicos, bem como autoimunes e inflamatórios (Rezazadeh et al., 2018).

Com base na importância e na relevância da relação entre a disbiose intestinal e o desenvolvimento de UCS, busca-se investigar ainda mais os fatores e os componentes envolvidos nessa relação. Com isso, novos tratamentos e novos diagnósticos podem ser descobertos, auxiliando no manejo e no tratamento dos pacientes acometidos tanto por disbiose intestinal, quanto por urticária crônica.

JUSTIFICATIVA

A Urticária Crônica (UC) é uma condição dermatológica que afeta bastante a qualidade de vida dos pacientes acometidos, uma vez que ela cursa com lesões eritematosas e bastante pruriginosas. É uma doença com mecanismos e causas ainda pouco compreendidas, o que dificulta um manejo clínico totalmente eficaz. Além disso, é uma condição que não tem cura total, fazendo com que os mecanismos relacionados a ela sejam cada vez mais pesquisados para evitar as recorrências e as formas mais graves.

A microbiota intestinal tem sido muito falada e discutida nos últimos anos, sendo apontada como um importante modulador do sistema imunológico, com estudos mostrando sua influência em diversas doenças inflamatórias e alérgicas. Algumas alterações no equilíbrio da microbiota, chamado de disbiose, têm sido associadas a processos inflamatórios sistêmicos, o que levanta a hipótese de seu possível envolvimento na fisiopatologia da urticária crônica.

Diante disso e observando a relevância dessa associação entre microbiota intestinal e UC, investigar essa relação pode trazer contribuições relevantes para a compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos na doença, além de possibilitar o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras com base nos desequilíbrios intestinais. Outro ponto importante é o fato de não existirem muitos estudos que reforçam e investigam essa associação, podendo, então, contribuir para o desenvolvimento de mais pesquisas e de mais discussões sobre o tema. Portanto, tendo em vista a relevância científica e clínica desse tema, pode-se reforçar, então, a importância do estudo, especialmente diante da limitação de tratamentos eficazes e do impacto da urticária na qualidade de vida dos pacientes.

OBJETIVOS

Geral

Compreender a relação entre a microbiota intestinal e o desenvolvimento de urticária crônica.

Específicos

- Entender como a disbiose intestinal pode influenciar no aparecimento da urticária.
- Analisar a composição da microbiota intestinal em pacientes com urticária crônica.
- Investigar possíveis mecanismos imunológicos e microrganismos, mediados pela microbiota intestinal, que estejam envolvidos na fisiopatologia da urticária.

METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão integrativa de literatura, conduzida nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, Lilacs e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A estratégia de busca conteve os termos: “*gastrointestinal microbiome*”, “*urticaria*” e “*chronic urticaria*” e as referências obtidas nas respectivas bases foram transferidas para a plataforma Rayyan, onde a seleção dos estudos foi realizada.

A triagem dos artigos foi feita por dois revisores e, em caso de divergências, um terceiro revisor participou para resolução. Foram incluídos artigos de caso-controle, relatos de caso e randomização mendeliana e a análise pelos revisores ocorreu em três etapas: I) leitura de título, resumo e metodologia; II) leitura da introdução e conclusão; III) leitura na íntegra dos artigos. A restrição de data limitou-se a incluir os artigos publicados até janeiro de 2025 e sem restrição em relação ao idioma original.

Os critérios de inclusão são: a) tipo de estudo: caso-controle, relato de caso ou banco de dados genômicos e metagenômicos; b) abordagem da relação entre microbiota intestinal e urticária crônica; c) a análise da microbiota foi realizada por sequenciamento genético, reação em cadeia da polimerase (PCR), cultura microbiológica ou análise de bancos genéticos; d) estudos realizados em seres humanos e animais, independente de faixa etária. São critérios de exclusão: a) artigos que abordem outras doenças cutâneas, sem menção à urticária crônica; b) ausência de análise da microbiota intestinal.. A restrição de data limitou-se a incluir os artigos publicados até janeiro de 2025 e sem restrição em relação ao idioma original.

RESULTADOS

No total, foram encontrados 83 artigos nas quatro bases de dados, sendo que 34 estavam duplicados. Inicialmente, 23 artigos foram excluídos e na etapa I, 26 artigos foram selecionados para leitura de título, resumo e metodologia; seguida pela exclusão de oito publicações. Na etapa II, 19 artigos foram selecionados e, por fim, 18 publicações foram lidas na íntegra para composição dos resultados, durante a etapa III, como descrito na figura 1.

Os estudos incluídos utilizaram variadas abordagens metodológicas para estudo da correlação entre urticária crônica (UC) e disbiose bacteriana no trato gastrointestinal (TGI). Dessa forma, as diferentes perspectivas permitem uma visualização mais ampla do eixo intestino-cérebro, assim como desequilíbrios na totalidade do TGI podem desencadear ou agravar casos de UC e prejudicar a saúde da pele. A predominância dos estudos incluídos utilizou como abordagem metodológica estudos observacionais de caso controle, comparando pacientes com UC e pacientes saudáveis, o que possibilitou a comparação de floras bacterianas distintas e como alterações em quantidade e qualidade de microrganismos podem favorecer o quadro de UC. Assim como, estudos que analisaram aspectos genéticos e a causalidade no desenvolvimento de UC auxiliam na compreensão da abordagem genética para entendimento da patogênese da UC. De forma complementar, relatos de caso descrevendo a associação entre sintomas gastrointestinais e positividade para *H. pylori* também elucidam que a afecção da mucosa gástrica por apenas um microrganismo também pode desencadear sintomas urticariformes e contribui para a compreensão de possíveis mecanismos fisiopatológicos da UC (BONAMIGO; LEITE; BAKOS, 1999; BRUSCKY; ROCHA; COSTA, 2013).

De acordo com Catherine A. Lozupone e Rob Knight (2008), a diversidade alfa é a diversidade dentro das comunidades, representando a riqueza de espécies, enquanto a diversidade beta é o particionamento da diversidade entre comunidades, baseada no número de espécies compartilhadas. Dessa forma, estas análises são uma ferramenta utilizada nos artigos de caso controle, que possibilitaram estimar a presença ou não de desequilíbrios no microbioma intestinal e, assim, correlacionar os resultados com os grupos estudados.

Sobre a diversidade alfa, quatro artigos apresentaram redução por todos os índices utilizados para análise, sendo comparados pacientes com UC versus controles saudáveis e um artigo demonstrou diferença entre pacientes com UC respondedores ao tratamento com

anti-histamínicos versus pacientes com UC não respondedores ao tratamento com anti-histamínicos (UCR). Apesar disso, seis artigos relataram ausência de diferença significativa entre pacientes com UC e controles normais, sendo que três destes relataram, concomitantemente, diferença, devido a utilização de diferentes índices para comparação e um trabalho apresentou diferença quando comparados pacientes com UC versus pacientes UCR. Por fim, uma publicação apresentou ausência de diferença quando comparados pacientes com UC, eczema e rinite.

Em relação à diversidade beta, 11 publicações apresentaram diferenças nas análises, sendo que um artigo comparou pacientes com UC versus pacientes com rinite e outro artigo comparou pacientes com UC, UCR e controles normais. Apenas a publicação que compara pacientes com UC respondedores ao tratamento versus UCR não apresentou diferenças significativas neste índice.

Sobre as diferenças na composição da microbiota, três artigos relataram aumento da família Enterobacteriaceae e um da Victivallacea (NABIZADEH et al., 2017; WANG et al., 2020; ZHANG et al., 2021; WANG et al., 2024). Em comparação, um artigo relata a redução da família Ruminococcaceae (WANG et al., 2020).

Os gêneros, *Intestinibacter*, *Prevotella* e *Lachnospira* foram citados como aumentados em três publicações nos pacientes com UC. Os seguintes gêneros também foram citados como aumentados, porém cada um deles obteve essa referência em apenas duas publicações: *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Sutterella*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Gemmiger*, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (REZAZADEH et al., 2018; TAO LU et al., 2019; WANG et al., 2021; SONG et al., 2022; YÜKSEKAL et al., 2022; C'ESIC' et al., 2023; LUO et al., 2023). Concomitantemente, os seguintes gêneros foram citados diminuídos em três publicações diferentes: *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Blautia* e *Megamonas* (REZAZADEH et al., 2018; LU et al., 2019; WANG et al., 2020; WANG et al., 2021; ZHANG et al., 2021; SONG et al., 2022; C'ESIC' et al., 2023; LUO et al., 2023). Enquanto os gêneros *Dialister*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Subdoligranulum*, *Alistipes* e *Lachnospira* estavam diminuídos também, porém em duas referências diferentes, cada (REZAZADEH et al., 2018; LU et al., 2019; WANG et al., 2020; LIU et al., 2021; WANG et al., 2021; SONG et al., 2022; C'ESIC' et al., 2023).

Em relação às espécies identificadas, foram citadas como aumentadas: *Escherichia coli*, *Clostridium disporicum*, *Bacteroides plebeius* DSM 17135, *Klebsiella pneumoniae* e *Ruminococcus gnavus*, sendo a primeira referenciada em duas publicações diferentes (LU et al., 2019; LIU et al., 2021; SU et al., 2021; ZHU et al., 2024). Apesar disso, algumas espécies

também foram citadas como reduzidas, são elas: *Roseburia hominis*, *Ruminococcus obeum*, *Bacteroides intestinalis*, *Subdoligranulum variabile*, *Ruminococcus bromii*, *Prevotella copri*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides plebeius*, *Clostridium leptum* e *Faecalibacterium prausnitzii*, esta foi citada duas vezes em artigos diferentes (NABIZADEH et al., 2017; LU et al., 2019; ZHU et al., 2024).

Ademais, dois artigos que realizaram análise por randomização mendeliana citaram o gênero *Intestinibacter* como aumentado em pacientes com UC, o que pode representar associação causal ao risco de desenvolver a doença. Frente aos resultados, nota-se a existência de relação entre o trato gastrointestinal e o desenvolvimento de UC, apesar de o mecanismo responsável não ser completamente elucidado.

DISCUSSÃO

A urticária é uma doença inflamatória da pele, resultante da ativação e degranulação de células mastocitárias e liberação de histamina e outros mediadores inflamatórios. É caracterizada em diferentes subtipos, sendo aguda, em casos inferiores a seis semanas e crônica em casos superiores a este período. Ademais, a urticária crônica é subdividida em urticária crônica induzida (UCInd) e urticária crônica espontânea (UCS). A UCInd possui gatilhos conhecidos, como o frio e infecções, sendo que a não exposição aos fatores desencadeantes auxiliam no manejo da condição. A UCS é classificada em autoalérgica (autoimunidade do tipo I e envolvimento de anticorpos IgE) ou tipo IIb autoimune (com participação de autoanticorpos de IgG). (Pavel Kolkhir) O quadro clínico da urticária é caracterizado por pápulas e/ ou angioedema e os sintomas da UCS podem representar um grande impacto na qualidade de vida, atividades de vida diária, uma carga emocional negativa e desordens psicológicas. Além disso, também pode representar grande impacto na vida laboral e financeira, devido a visitas médicas, emergências e absenteísmo no trabalho. (Mario Sánchez-Borges)

A população mais afetada por UCS é composta por mulheres, com idade superior a 30 anos e a manifestação inicial, em comparação a UCInd, ocorre mais tardiamente, 30-50 anos versus 20-35 anos. (Pavel Kolkhir) A duração média da UCS varia entre 1 a 4 anos e, após 20 anos, a taxa de remissão espontânea é de 73%. (Pavel Kolkhir) Os fatores de risco para o desenvolvimento de urticária variam, sendo que, a UCS pode estar fortemente relacionada à predisposição genética, como polimorfismos como IFN γ , IL-6 e alelos HLA classes I e II. Esta variabilidade pode estar associada também ao desenvolvimento de doenças autoimunes, como artrite reumatoide e diabetes tipo I em mulheres com UCS, como já foi demonstrado em estudos anteriores. (Pavel Kolkhir)

O mecanismo imune envolvido na UCS ainda não é completamente compreendido, porém sabe-se da participação essencial da histamina, responsável pela vasodilatação, aumento da permeabilidade celular e estimulação de células nervosas sensoriais. Os mastócitos são as células principais envolvidas no mecanismo da urticária crônica, porém é a integração com diferentes células residentes na pele e que migraram que resultam no quadro de UCS. Na UCS, nota-se diferentes mecanismos que se interligam para resultar no processo imunológico da doença. A ativação de receptores mastocitários, como Fc ϵ RI e MRGPRX2

estimulam a liberação de histamina e outras quimiocinas, assim como os infiltrados celulares compostos por neutrófilos, linfócitos e basófilos, que estimulam a liberação de substâncias ativadoras de mastócitos. Assim como, a presença de células Th1 e Th17 participam do quadro inflamatório e autoanticorpos também podem ativar a resposta mastocitária, mesmo sem alérgenos externos.

A microbiota intestinal é compreendida pelo conjunto de microrganismos, como bactérias, fungos, vírus e parasitas, que habitam o trato gastrointestinal humano e é influenciado por fatores ambientais e dietéticos. Ela é muito importante, uma vez que auxilia na digestão e no metabolismo, auxilia na regulação da imunidade e na produção de substâncias importantes para a saúde humana, como a produção de vitaminas e aminoácidos, além de manter a integridade da mucosa intestinal (YÜKSEKAL et al., 2022).

A microbiota intestinal está sendo considerada como um novo órgão metabólico, o qual desempenha um papel fundamental na imunidade e no metabolismo. Seus metabólitos possuem efeitos de indução e intervenção na imunidade e inflamação do hospedeiro (LUO et al., 2023). A disbiose intestinal ocorre quando há um desequilíbrio na microbiota intestinal, situação que envolve a redução de bactérias benéficas, o crescimento excessivo de bactérias potencialmente patogênicas e a perda de diversidade microbiana. Os hábitos alimentares, medicamentos e doenças sistêmicas são capazes de alterar a permeabilidade intestinal e levar a disbiose (YÜKSEKAL et al., 2022). Quando ocorre a disbiose, com redução das bactérias protetoras e aumento de patógenos oportunistas, o organismo pode entrar em um estado de inflamação crônica de baixo grau. Isso não apenas afeta o intestino, mas pode desencadear ou agravar condições em órgãos distantes, como a pele, os pulmões e o cérebro. Por isso, a microbiota intestinal é considerada um elo central entre o ambiente, o metabolismo e o sistema imunológico (ZHU et al., 2024).

Um dos mecanismos-chave da regulação da homeostase intestinal envolve a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), como acetato, propionato, butirato e caproato, principalmente por bactérias benéficas como *Clostridium leptum* e *Roseburia hominis*. Esses metabólitos têm efeito anti-inflamatório, fortalecem a barreira epitelial e ajudam a controlar a proliferação de microrganismos patogênicos (ZHU et al., 2024). Os principais filos bacterianos presentes na microbiota intestinal saudável são Firmicutes e Bacteroidetes, que atuam na manutenção da barreira epitelial e na produção de AGCCs, os quais possuem propriedades anti-inflamatórias (YÜKSEKAL et al., 2022).

Os estudos têm confirmado que pacientes com UCS apresentam uma disbiose intestinal significativa, marcada por baixa diversidade microbiana e uma redução

significativa de bactérias produtoras de AGCCs, como *Roseburia hominis* e *Ruminococcus obeum*. A relevância dessas bactérias é dada através da participação na manutenção da integridade da barreira intestinal e regulação imune. Por outro lado, ocorre um aumento expressivo de bactérias oportunistas, como *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, que produzem lipopolissacarídeos (LPS), os quais são moléculas pró-inflamatórias capazes de ativar mastócitos por meio do receptor TLR4 (ZHU et al., 2024).

Em relação à bactéria *Helicobacter pylori*, a literatura atual já demonstra uma certa associação entre a infecção com o quadro de UC, no entanto, são necessários mais estudos para esclarecer o mecanismo fisiopatológico envolvido. A gastrite induzida por *H. pylori* está sendo implicada como um potencial fator desencadeante da UCS. Essa bactéria, então, pode ter uma possível função na causa da UCS, inclusive a pesquisa do antígeno nas fezes é um dos exames mais aprofundados para UCS. Apesar desses estudos mostrarem o *H. pylori* como possível gatilho para UCS, outros não conseguiram confirmar isso, estando sua relação não totalmente clara e sendo necessárias investigações mais aprofundadas. Com base nisso, foi descoberto em um estudo que, entre os pacientes positivos para *H. pylori* com UCS, uma melhora significativa foi observada naqueles que receberam terapia de erradicação para essa bactéria (CHU et al., 2020).

Diversos artigos analisados mostraram que pacientes com UCS têm menor diversidade de microbiota intestinal comparado a pessoas saudáveis (menor riqueza de espécies). Em relação a composição da microbiota, em pessoas com UCS, foi percebido um aumento de bactérias patogênicas, como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, e uma diminuição de bactérias consideradas "protetoras", como *Faecalibacterium prausnitzii* (importante bactéria anti-inflamatória), *Prevotella copri* e espécies de *bacteroides*. Logo, essas mudanças na microbiota podem prejudicar a regulação imunológica intestinal, promovendo inflamação e desbalanço de células Treg, Th1 e Th2 (LU et al., 2019).

Os estudos reforçam a hipótese de que a disbiose intestinal desempenha um papel relevante na fisiopatologia da urticária crônica espontânea (CSU), destacando a importância dos ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) e da integridade da barreira intestinal. Pacientes com CSU apresentam uma microbiota intestinal menos diversa, com redução significativa de bactérias benéficas produtoras de SCFAs, como *Roseburia hominis*, e aumento de patógenos oportunistas como *Klebsiella pneumoniae*. Os gêneros da família Lachnospiraceae, partes do filo Firmicutes, são pertencentes ao núcleo da microbiota intestinal e estão entre os principais produtores de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCCs). OS AGCCs possuem funções imunorreguladoras essenciais, como a inibição da ativação de mastócitos, promoção da integridade da mucosa intestinal através da expressão

de proteínas de junção epitelial, e estímulo à produção de citocinas anti-inflamatórias como IL-10. Por outro lado, o aumento de bactérias gram-negativas eleva a produção de lipopolissacarídeos (LPS), que atravessam a barreira intestinal enfraquecida e promovem a degranulação de mastócitos via o receptor TLR4, exacerbando a inflamação cutânea. Ensaios com transplante fecal e modelos animais demonstraram a ação pró-inflamatória da microbiota disbiótica e a proteção conferida pela restauração da flora benéfica ou pela suplementação de SCFAs, sugerindo que o eixo microbiota–SCFAs–LPS–mastócitos pode representar um novo alvo terapêutico na abordagem da CSU (ZHAO et al., 2022).

Alterações na composição da microbiota intestinal, como a redução de bactérias anti-inflamatórias e o aumento de espécies potencialmente patogênicas, parecem contribuir para a ativação sistêmica de mastócitos, células-chave na fisiopatologia da UC. Disbiose intestinal, aumento da permeabilidade da mucosa e infecções gastrointestinais, como as causadas por *Helicobacter pylori* ou parasitas, foram associadas a quadros refratários de urticária, sendo que a erradicação dessas infecções levou à melhora clínica em alguns casos. Além disso, distúrbios intestinais como síndrome do intestino irritável e doença celíaca apresentam prevalência aumentada em pacientes com UC, sugerindo um eixo intestino-pele funcional. Os autores propõem que alterações na microbiota podem modular a ativação imune por meio de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), receptores do tipo Toll (TLRs) e metabólitos bacterianos, como os AGCCs, que influenciam diretamente a inflamação cutânea e a integridade da barreira epitelial (CASTIÑEIRAS et al., 2022). = (urticaria and the gut)

Utilizando sequenciamento de 16S rRNA e metabolômica fecal, foram identificadas diferenças significativas na composição bacteriana entre pacientes com UCS e indivíduos saudáveis, com destaque para o aumento de gêneros como *Lactobacillus*, *Turicibacter* e *Lachnobacterium*, e redução de *Phascolarctobacterium*. Paralelamente, a análise metabolômica revelou queda nos níveis de compostos com função anti-inflamatória e imunorreguladora, como o ácido isobutírico, ácido 3-indolpropiónico (IPA) e xantina. Essas alterações podem impactar diretamente a ativação de mastócitos via receptores acoplados à proteína G (GPCRs), promovendo a liberação de histamina e a inflamação característica da urticária. A correlação entre microrganismos específicos e metabólitos alterados reforça a hipótese de um eixo intestino-imunidade-cutâneo na UCS e aponta para a possibilidade de intervenções terapêuticas baseadas na modulação da microbiota intestinal (WANG et al., 2021).

Em um estudo que avaliou a presença e a carga bacteriana de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Bacteroides* em pacientes com UC, foi demonstrado que, embora a frequência de detecção desses gêneros não tenha diferido significativamente entre os grupos, análises por PCR quantitativo revelaram que a carga relativa de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* foi significativamente menor nos pacientes com UC. Esses dois gêneros bacterianos são conhecidos por seus efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores e por promoverem a indução de células T reguladoras (Treg), que desempenham um papel fundamental na supressão da inflamação. A partir disso, a redução dessas bactérias pode contribuir para o desequilíbrio imunológico observado na UC (REZAZADEH et al., 2018).

CONCLUSÃO

A microbiota intestinal desempenha um importante papel na manutenção da homeostase do organismo humano, sendo responsável por uma série de funções que vão desde a digestão de nutrientes até a modulação do sistema imunológico. Essa microbiota é composta por diversos tipos de organismos e espécies microbianas que auxiliam em relação a tolerância imunológica, a integridade da barreira intestinal e a produção de metabólitos com propriedades anti-inflamatórias, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs). Ao ocorrer um desequilíbrio dessa colonização intestinal, ocorre a disbiose. Essa disbiose tem sido associada a uma ampla gama de condições clínicas, incluindo doenças autoimunes, metabólicas, alérgicas e dermatológicas.

A Urticária Crônica (UC), por sua vez, é caracterizada por episódios recorrentes de urticas e/ou angioedema com duração superior a seis semanas. Sua fisiopatologia, ainda investigada, envolve a ativação de mastócitos e a liberação de mediadores inflamatórios como a histamina, resultando em sintomas como prurido, pápulas, edema, entre outros sintomas característicos. Mecanismos imunológicos, com envolvimento de autoanticorpos, inflamação sistêmica e alterações no eixo intestino-imunidade-pele, estão entre as possíveis causas para o desenvolvimento da UC.

Tendo em vista que a UC é uma doença crônica, imunomediada, e que tem um impacto significativo na vida dos pacientes acometidos, faz-se necessário entender um pouco dos diversos mecanismos que cursam com o desenvolvimento dessa condição. Um desses mecanismos, é a disbiose intestinal. Uma vez que uma microbiota intestinal balanceada promove um funcionamento imunológico mais adequado, a disbiose, então, leva a um desequilíbrio no eixo intestino-pele. Essa situação pode levar a perda da diversidade microbiana e a redução de bactérias com funções imunorreguladoras podem favorecer um estado pró-inflamatório sistêmico, facilitando o surgimento ou agravamento das manifestações cutâneas. Além disso, a microbiota influencia diretamente a maturação e o funcionamento de células do sistema imune inato e adaptativo, contribuindo para a regulação de respostas alérgicas e autoimunes.

Embora ainda existam lacunas sobre o entendimento dessa relação entre a disbiose e o desenvolvimento de UC, a literatura tem proposto maneiras de evitar a disbiose intestinal, como a utilização de probióticos, prebióticos e imunomoduladores como alternativas terapêuticas promissora para pacientes com UC.

Diante desse cenário, torna-se evidente a necessidade de pesquisas que abordam essa relação para auxiliarem no diagnóstico, na pesquisa clínica e no tratamento da UC. Uma investigação mais aprofundada sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nessa relação é importante para o desenvolvimento de terapias personalizadas e tratamentos cada vez mais eficazes, evitando, assim, o aparecimento da UC.

FIGURAS E TABELAS

Figura 1.

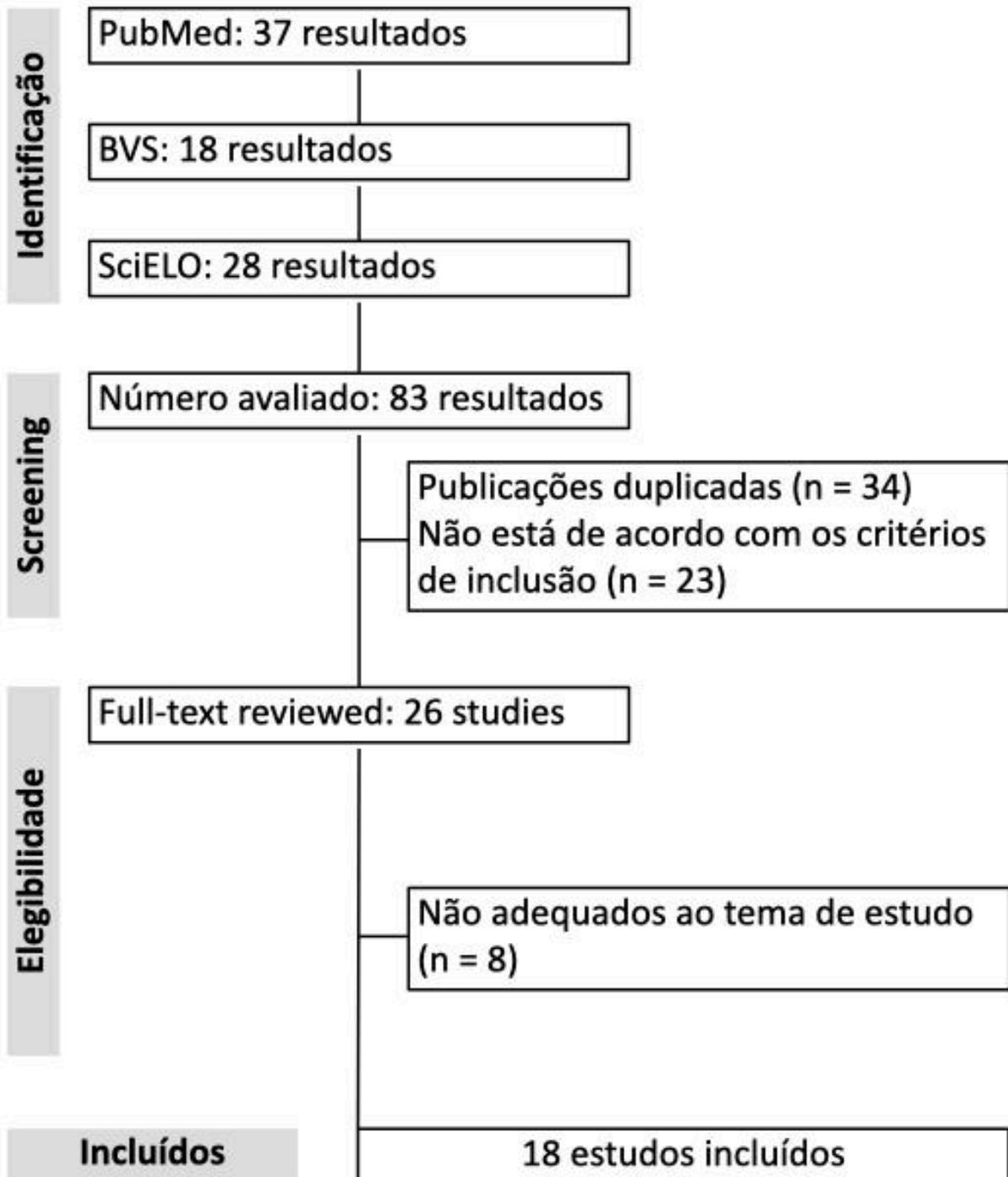


Figura 1. Diagrama PRISMA dos estudos avaliados e selecionados

Tabela 1.

Autor e ano	Táxons aumentados	Táxons reduzidos	Diversidade alfa e diversidade beta	Função/fisiopatologia	Implicação na UCE
BONAMIGO; LEITE; BAKOS, 1999	<i>H. pylori</i>	N/A	N/A	Bactéria que induz inflamação da mucosa gástrica, pode ativar resposta imune.	Maior prevalência associada a UC e pacientes apresentaram melhora clínica do quadro de UC, após tratamento para erradicar <i>H. Pylori</i> .
BRUSCKY; ROCHA; COSTA, 2013	<i>H. pylori</i>	N/A	N/A	Bactéria que induz inflamação gástrica; pode contribuir para ativação mastocitária.	É um relato de caso em que dois quadros de UC estavam relacionados à infecção por <i>H. pylori</i> , sendo resolvidos após antibioticoterapia.
NABIZADEH et al., 2017	<i>Enterobacteriaceae</i> (família)	<i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Clostridium leptum</i> e <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> .	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • <i>A. muciniphila</i>: modula barreira intestinal e imunidade; • <i>C. Leptum</i>: indutoras de Treg e produtoras de AGCC; • <i>F. Prausnitzii</i>: indutora de Treg; • <i>Enterobacteriaceae</i>: pró-inflamatória. 	O desequilíbrio na microbiota pode levar à redução de células Treg, aumentar permeabilidade intestinal e inflamação, agravando ou predispondo à UC.
REZAZADEH et al., 2018	<i>Bacteroides</i> (gênero) (não significativo)	• <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium</i> (gênero)	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus</i>: induz Treg e melhora barreira epitelial intestinal; • <i>Bifidobacterium</i>: diminuição pode prejudicar imunomodulação; • <i>Bacteroides</i>: produz AGCC. 	A redução de <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium</i> pode estar associada à menor produção de células Treg e menor controle de inflamação intestinal.
LU et al., 2019	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Veillonella</i>, <i>Sutterella</i>, <i>Streptococcus</i>, <i>Clostridium</i> e <i>Escherichia</i> (gênero); • <i>Escherichia coli</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Faecalibacterium</i>, <i>Prevotella</i> e <i>Lachnobacterium</i> (gênero); • <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>, <i>Prevotella copri</i>, <i>Bacteroides fragilis</i> e <i>Bacteroides plebeius</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diversidade alfa: reduzida (índices Sobs[†], Chao[§], ACE[§], Simpson[¶]). • Diversidade beta: significativamente diferente entre controles saudáveis e pacientes com UC (PCoA[†], PCA[‡], UPGMA[§], ANOSIM[¶]). 	<ul style="list-style-type: none"> • Espécies reduzidas: ação anti-inflamatória, produção de AGCC, modular resposta imune e ajudar na barreira epitelial. • <i>E. coli</i>: potencial patogênico e aumento da permeabilidade intestinal. 	A redução de algumas bactérias pode levar à disbiose e inflamação e estar associada à menor tolerância imune. A presença aumentada de <i>E. coli</i> pode estar associada à resposta inflamatória exacerbada.
WANG et al., 2020	<i>Enterobacteriaceae</i> (família)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bacteroides</i>, <i>Faecalibacterium</i>, <i>Bifidobacterium</i>, <i>Lactobacillus</i> (gênero); • <i>Ruminococcaceae</i> (família). 	<ul style="list-style-type: none"> • Diversidade alfa: reduzida (índices Sobs[†], ACE[§] e Shannon[§]). • Diversidade beta: significativamente diferente entre controles saudáveis e pacientes com UC (análise PCoA[†] baseada em distâncias UniFrac não ponderadas). 	<ul style="list-style-type: none"> • Espécies reduzidas: produz AGPI (ácido graxo poli-insaturados), regula imunidade, ação anti-inflamatória, produz butirato, ação sobre Treg e integridade epitelial. • <i>Enterobacteriaceae</i>: oportunista e pró-inflamatório. 	A disbiose em pacientes com UC pode estar associada à alterações metabólicas como redução de ácidos graxos insaturados e metabólitos de butanoato, o que pode resultar em maior resposta inflamatória sistêmica e disfunção de células Treg.

Continuação Tabela 1.

Autor e ano	Táxons aumentados	Táxons reduzidos	Diversidade alfa e diversidade beta	Função/ fisiopatologia	Implicação na UCE
LIU et al., 2021	<ul style="list-style-type: none"> Klebsiella (gênero); <i>Clostridium disporicum</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Subdoligranulum</i>, (gênero); <i>Subdoligranulum variabile</i>, <i>Ruminococcus bromii</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> Alfa-diversidade significativamente reduzida (índices Sobs[†], Chao1[‡], Shannon[¶]). Beta-diversidade: significativamente diferente entre controles saudáveis e pacientes com UC (análise PCoA[†] baseada em distâncias UniFrac[¶]). 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Klebsiella</i>: patógeno oportunista; <i>Clostridium disporicum</i>: papel incerto; <i>Subdoligranulum</i>: produz butirato e induz células Treg; <i>Ruminococcus bromii</i>: produz acetato (precursor de butirato). 	<p>As bactérias reduzidas estão associadas à menor indução de células Treg (favorece resposta Th2), menor produção de AGCC e distúrbio no equilíbrio imunológico. O aumento de <i>Clostridium disporicum</i> está correlacionado com pior qualidade de vida (DLQI[‡]) e a presença de <i>Klebsiella</i> positivamente correlacionada com a duração da doença.</p>
SU et al., 2021	<ul style="list-style-type: none"> <i>Prevotella 2</i> (gênero); <i>Bacteroides plebeius DSM 17135</i> (em comparação a pacientes com eczema e rinite). 	N/A	<ul style="list-style-type: none"> Alfa diversidade: sem diferença significativa entre os grupos com eczema, UC e rinite (Índices Chao1[‡], Shannon[¶], Sobs[†]). Beta diversidade: diferença entre pacientes com UC e rinite (Índices PCoA[†] e PLS-DA[‡]). 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Prevotella 2</i>: metabolismo de carboidratos e produção de AGCC; <i>Bacteroides plebeius DSM 17135</i>: efeito anti-inflamatório em doenças alérgicas, sugere papel de modulação imunológica intestinal. 	<p>As manifestações cutâneas podem estar relacionadas à microbiota intestinal, reforçando a hipótese do eixo intestino-pele. A presença de <i>B. Plebeius</i> pode indicar um possível marcador para a UC e diferentes manifestações alérgicas podem estar associadas à microbiotas específicas.</p>
WANG et al., 2021	<p>Faecalibacterium, Roseburia, Lachnospira, Gemmiger, Prevotella, Bifidobacterium e Lactobacillus (gênero).</p>	<p>Blautia, Ruminococcus, Oscillospira, Megamonas, Dialister, Bacteroides, Parabacteroides, Alistipes e Sutterella (gênero).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Alfa diversidade: sem diferenças significativas (Índices Chao 1[‡], evenness[‡], Faith's PD[‡], Sobs[†], Shannon[¶] e Simpson^Δ); Beta diversidade: diferença significativa (distância de Jaccard[¶]). 	<ul style="list-style-type: none"> Faecalibacterium, Roseburia, Lachnospira, Bifidobacterium: produtoras de AGCC, associados à barreira intestinal e efeito anti-inflamatório; Lactobacillus: pode ser oportunista; Bacteroides e Parabacteroides: modulação imune e fermentação de polissacarídeos. 	<p>A disbiose pode implicar em alteração das vias metabólicas e, dessa forma, podem contribuir com inflamação sistêmica e quebra de tolerância imune intestinal.</p>
ZHANG et al., 2021	<ul style="list-style-type: none"> Enterobacterales (ordem); Enterobacteriaceae (família). 	<p>Megamonas, Megaspheera, Dialister (gênero)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Alfa diversidade: sem alteração significativa (Índice ACE[‡], Chao1[‡], Sobs[†], Shannon[¶] e Simpson^Δ); Beta diversidade: diferenças significativas (análise UniFrac[¶] não ponderada e PCoA[†]). 	<ul style="list-style-type: none"> Proteobacteria: pode aumentar expressão de genes Th17 (ativação mastocitária); Enterobacteriaceae: associado à inflamação intestinal crônica; Megamonas: negativamente correlacionada com níveis de IgE; Megaspheera e Dialister: metabolismo energético. 	<p>A disbiose intestinal pode estar relacionada ao aumento de bactérias potencialmente pró-inflamatórias e a diminuição de gêneros potencialmente imunomoduladores e anti-inflamatórios.</p>
LIU et al., 2022	<p>Lachnospira (gênero): respondedores aos anti-histamínicos.</p>	N/A	<ul style="list-style-type: none"> Alfa diversidade: leve diferença entre respondedores e não respondedores a anti-histamínicos (Índice Shannon[¶]). Beta diversidade: sem diferença significativa. 	<p>Lachnospira produz AGCC, possui função anti-inflamatória e reguladora da imunidade intestinal.</p>	<p>É sugerido que <i>Lachnospira</i> apresente potencial diagnóstico para avaliar a eficácia de anti-histamínicos em pacientes com UC.</p>

Continuação Tabela 1.

Autor e ano	Táxons aumentados	Táxons reduzidos	Diversidade alfa e diversidade beta	Função/fisiopatologia	Implicação na UCE
SONG et al., 2022	<i>Prevotella</i> , <i>Megamonas</i> e <i>Escherichia</i> (gênero)	<i>Blautia</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Anaerostipes</i> e <i>Lachnospira</i> (gênero)	<ul style="list-style-type: none"> Alfa diversidade: sem diferença significativa entre UCE e pacientes saudáveis; menor diversidade entre UCER e UCE (Índices Shannon[§] e Simpson[¶]); Beta diversidade: clustering distinto entre os três grupos (análise PLS-DA[‡] e NMDS[¶] com UniFrac[¶] não ponderado). 	<ul style="list-style-type: none"> Taxons aumentados: podem correlacionar positivamente com inflamação sistêmica e crônica, e desvio de mastócitos para resposta Th2; Taxons reduzidos: produtores de AGCC, inibem inflamação, regulam Treg e mantém tolerância imunológica intestinal. 	A menor diversidade microbiana associada a desequilíbrio entre microrganismo pró e anti-inflamatórios pode resultar em maior inflamação sistêmica e essas alterações podem contribuir para falta de resposta ao tratamento padrão com anti-histamínicos.
YÜKSEKAL et al., 2022	<i>Intestinibacter</i> , <i>Megasphaera</i> e <i>Sutterella</i> (gênero)	Razão: <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> (F/B) (filo)	<ul style="list-style-type: none"> Alfa diversidade: sem diferença significativa (Índices PD[§], Shannon[§] e Simpson[¶]), apenas índice Chao[§] mostrou aumento no grupo UCE. Beta diversidade: diferença significativa (avaliação por PCoA[†] com distância Bray-Curtis[¶]). 	Razão F/B pode refletir o equilíbrio geral da microbiota intestinal e valores muito altos ou baixos podem estar associados a condições nocivas, uma vez que o valor padrão para pessoas saudáveis ainda não foi estabelecido.	A redução da razão F/B possivelmente está associada à disbiose intestinal e pode estar relacionada com a fisiopatologia da UC. O aumento de <i>Sutterella</i> pode agravar a inflamação associada à UC.
C'ESIC' et al., 2023	<i>Bacteroides</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Agathobacter</i> , <i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i> (gênero)	<i>Roseburia</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Blautia</i> , <i>Coproccoccus</i> e <i>Subdoligranulum</i> (gênero)	<ul style="list-style-type: none"> Alfa diversidade: redução significativa pelo Índice de evenness, mas sem diferença pelos índices Chao[§], Shannon[§], Simpson[¶], Faith's PD[¶], Sobs[¶]; Beta diversidade: agrupamento significativamente distinto pela análise de distância de Jaccard[¶] entre UC e saudáveis. 	<ul style="list-style-type: none"> Os taxons aumentados podem ser comensais benéficos, porém aumentados em contexto inflamatório, podem contribuir com disbiose e inflamação; Taxons reduzidos: são produtores de AGCC, possuem propriedades anti-inflamatórias, regulam integridade da barreira intestinal e modulam a imunidade adaptativa (via Treg). 	A redução de microrganismos <i>Lachnospiraceae</i> e produtores de AGCC pode ter repercussão na barreira intestinal, mecanismos de regulação de inflamação e função de células Treg e desregulação imunológica e ativação de mastócitos.
LUO et al., 2023	<i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Dialister</i> , <i>Coproccoccus</i> , <i>Gemmiger</i> , <i>Oscillospira</i> e <i>Lachnospira</i> (gênero)	<i>Bacteroides</i> , <i>Unidentified-Ruminococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Megamonas</i> e <i>Lactobacillus</i> (gênero)	<ul style="list-style-type: none"> Alfa diversidade: aumentada em UC (índices com diferença: Chao[§], Sobs[¶], Shannon[§]; índices sem diferença: Simpson[¶], Uniformidade de Pielou[§]); Beta diversidade: diferença significativa entre UC e controles saudáveis (Avaliação feita por PCoA[†] com matriz Jaccard[¶] e Bray-Curtis[¶]). 	<ul style="list-style-type: none"> Gemmiger: associado a eczema; Dialister: relacionado à atividade inflamatória; Lachnospira: produção de AGCC; Prevotella: pode induzir inflamação (via Th17); Bacteroides e Unidentified-Ruminococcus: produz AGCC; Lactobacillus: a redução pode representar desequilíbrio imunológico. 	A redução de ácidos graxos insaturados pode influenciar suas funções anti-inflamatórias e de regulação imunológica, possibilitando o agravamento de processos inflamatórios. Além disso, o desequilíbrio microbiano e metabólico pode perder a imunorregulação e aumentar a inflamação sistêmica.
GU, 2024	• <i>Intestinibacter</i> (Gênero)	N/A	N/A	<i>Intestinibacter</i> : responsável por produzir LPS [‡] .	<i>Intestinibacter</i> pode exacerbar a urticária a partir da produção de lipopolissacarídeos e indução de reações de hipersensibilidade.

Continuação Tabela 1.

Autor e ano	Táxons aumentados	Táxons reduzidos	Diversidade alfa e diversidade beta	Função/fisiopatologia	Implicação na UCE
WANG et al., 2024	<ul style="list-style-type: none"> • Victivallacea (família); • Coprococcus3, Defluviitaleaceae_UCG011, Intestinibacter (gênero). 	N/A	N/A	Intestinibacter: produz AGCC, pode comprometer a barreira intestinal (resultar em translocação microbiana e inflamação sistêmica).	A abundância aumentada de Intestinibacter foi significativamente associada com maior risco de urticária.
ZHU et al., 2024	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Ruminococcus gnavus</i> .	<i>Roseburia hominis</i> , <i>Ruminococcus obeum</i> e <i>Bacteroides intestinalis</i> .	<ul style="list-style-type: none"> • Alfa diversidade: significativamente diminuída (Índice Shannon[¥] e Simpson^Δ); • Beta diversidade: diferença significativa (análise PCoA[†]). 	<ul style="list-style-type: none"> • Microorganismos reduzidos: produzem AGCC, que mantêm integridade da barreira intestinal, inibe inflamação e regulam células Treg; • Microorganismos aumentados: associados à inflamação sistêmica e produção de endotoxinas. 	A redução de microrganismos está associada a redução da função de barreira intestinal e aumento de inflamação. Em conjunto, o aumento de patógenos oportunistas podem aumentar um quadro de inflamação sistêmica pela produção de LPS [‡] .

Tabela produzida tendo em vista pacientes com urticária crônica, logo, a análise de táxons aumentados e/ ou diminuídos é em relação a este grupo de estudo; quando o estudo referenciado apresenta grupos de comparação, foi evidenciado nos resultados tabelados a medida de comparação. N/A: não avaliado. AGCC: ácido graxo de cadeia curta. Treg: células T reguladoras. Índice Sobs: (ou Observed Species) determina diretamente o número de espécies detectadas em uma amostra; utilizado para estimar a riqueza de espécies. § Índice Chao (ou Chao 1): estima o número total de espécies em uma amostra, incluindo as que não foram observadas diretamente; utilizado para estimar a riqueza de espécies. β Índice ACE (Abundance-based Coverage Estimator): estima o número total de espécies em uma amostra, focando principalmente nas espécies com baixa abundância. Δ Índice Simpson: avalia a probabilidade de duas espécies escolhidas aleatoriamente na amostra pertencerem à mesma espécie. Ω DLQI (Dermatology Life Quality Index): Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia, questionário que avalia o impacto de doenças de pele na qualidade de vida. † Evenness (uniformidade): avalia o quão uniformemente as espécies estão distribuídas em uma comunidade microbiana; um valor baixo indica que algumas poucas espécies dominam a comunidade. ‡ LPS: lipopolissacarídeo. † PCoA (Principal Coordinates Analysis): transforma uma matriz de distâncias em um gráfico de dispersão, assim, a distância entre pontos reflete o quão diferentes são as comunidades microbianas entre si. ¥ Índice Shannon: mede a riqueza de espécies (quantas espécies diferentes existem) e a uniformidade (o quão equilibradas estão as abundâncias das espécies). ω Índice Simpson's Evenness: derivado do índice de Simpson, avalia o quão igualmente estão distribuídas as espécies em uma comunidade microbiana. ψ Matriz Jaccard: compara a presença ou ausência de espécies entre amostras. φ Matriz Bray-Curtis: avalia o quão diferente são duas comunidades, com base nas quantidades relativas de cada espécie presente. ξ Uniformidade de Pielou: indica o qual igualmente as espécies estão distribuídas em uma comunidade. θ Faith's PD (Diversidade Filogenética): medida de diversidade biológica, com base na história filogenética. τ PCA (Análise de Componentes Principais): técnica estatística utilizada para reduzir a complexidade entre grupos multivariados. δ UPGMA (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean): técnica para agrupar amostras com base na similaridade de suas composições biológicas, para facilitar a visualização de relação de diversidade entre diferentes comunidades. μ ANOSIM (Analysis of Similarities): teste estatístico não paramétrico utilizado para avaliar se há diferenças significativas na composição de comunidades biológicas entre dois ou mais grupos de amostras, com base em uma matriz de distâncias. ρ UniFrac (Unique Fraction): métrica filogenética que compara comunidades microbianas com base na distância evolutiva. λ PLS-DA (Partial Least Squares Discriminant Analysis): versão da PLS utilizada para diferenciar grupos baseados em dados complexos. η NMDS (Non-metric Multidimensional Scaling): técnica estatística de ordenação não métrica para visualizar similaridade ou dissimilaridade entre amostras.

REFERÊNCIAS

LOZUPONE, Catherine A.; KNIGHT, Rob. Species divergence and the measurement of microbial diversity. **Fems Microbiology Reviews**, [S.L.], v. 32, n. 4, p. 557-578, jul. 2008. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00111.x>.

WANG, Y. et al. Association between gut microbiota and pan-dermatological diseases: a bidirectional Mendelian randomization research. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, [S.L.], v. 14, e1327083, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1327083>.

ZHANG, Xinyue; ZHANG, Jun; CHU, Zhaowei; SHI, Linjing; GENG, Songmei; GUO, Kun. Gut Microbiome Alterations and Functional Prediction in Chronic Spontaneous Urticaria Patients. **Journal Of Microbiology And Biotechnology**, [S.L.], v. 31, n. 5, p. 747-755, 28 maio 2021. Korean Society for Microbiology and Biotechnology. <http://dx.doi.org/10.4014/jmb.2012.12022>.

WANG, D. et al. Gut microbiome and serum metabolome analyses identify unsaturated fatty acids and butanoate metabolism induced by gut microbiota in patients with chronic spontaneous urticaria. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, [S.L.], v. 10, e00024, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00024>.

NABIZADEH, Edris; JAZANI, Nima Hosseini; BAGHERI, Morteza; SHAHABI, Shahram. Association of altered gut microbiota composition with chronic urticaria. **Annals Of Allergy, Asthma & Immunology**, [S.L.], v. 119, n. 1, p. 48-53, jul. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2017.05.006>.

REZAZADEH, A.; SHAHABI, S.; BAGHERI, M.; NABIZADEH, E.; HOSSEINI JAZANI, N. The role of Th17 cells and their related cytokines in inflammatory autoimmune diseases. *International Immunopharmacology*, [S.L.], v. 59, p. 310–324, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.04.007>.

LU, Tao; CHEN, Yanxia; GUO, Yangmin; SUN, Jiayu; SHEN, Weitao; YUAN, Mengsi; ZHANG, Shuping; HE, Ping; JIAO, Xiaoyang. Altered Gut Microbiota Diversity and Composition in Chronic Urticaria. **Disease Markers**, [S.L.], v. 2019, p. 1-11, 11 nov. 2019. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/6417471>.

WANG, Xin; YI, Wanyu; HE, Liting; LUO, Shuaihantian; WANG, Jiaqi; JIANG, Li; LONG, Hai; ZHAO, Ming; LU, Qianjin. Abnormalities in Gut Microbiota and Metabolism in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 12, n. [], p. 1-12, 15 out. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.691304>.

SONG, Yao; DAN, Kena; YAO, Zhengqiu; YANG, XI; CHEN, Bangtao; HAO, Fei. Altered Gut Microbiota in H1-Antihistamine-Resistant Chronic Spontaneous Urticaria Associates With Systemic Inflammation. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [S.L.], v. 12, p. 1-10, 16 mar. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2022.831489>.

YÜKSEKAL, Gülcan; DIKICIER, Bahar Sevimli; AYDĖN, Büşra Koku; YĖLMAZ, Kerem; ALTĖNDIŞ, Mustafa; KÖROĖLU, Mehmet. Investigation of intestinal microbiome in chronic spontaneous urticaria patients. **International Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 61, n. 8, p. 988-994, 31 jan. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.16054>.

ĆESIĆ, Diana; MIHIĆ, Liborija Lugović; OZRETIĆ, Petar; LOJKIĆ, Ivana; BULJAN, Marija; HTUM, Mirna; ZOVAK, Mario; VIDOVIĆ, Dinko; MIJIĆ, August; GALIĆ, Nada. Association of Gut Lachnospiraceae and Chronic Spontaneous Urticaria. **Life**, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 1280, 30 maio 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/life13061280>.

LUO, Zhen; JIN, Zhangsi; TAO, Xiaoran; WANG, Ting; WEI, Panling; ZHU, Caihong; WANG, Zaixing. Combined microbiome and metabolome analysis of gut microbiota and metabolite interactions in chronic spontaneous urticaria. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [S.L.], v. 12, p. 1-12, 11 jan. 2023. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2022.1094737>.

LIU, Runqiu; PENG, Cong; JING, Danrong; XIAO, Yangjian; ZHU, Wu; ZHAO, Shuang; ZHANG, Jianglin; CHEN, Xiang; LI, Jie. Biomarkers of Gut Microbiota in Chronic Spontaneous Urticaria and Symptomatic Dermographism. **Frontiers In Cellular And**

Infection Microbiology, [S.L.], v. 11, p. 1-11, 9 nov. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2021.703126>.

SU, Yu-Jih; LUO, Sheng-Dean; HSU, Chung-Yuan; KUO, Ho-Chang. Differences in gut microbiota between allergic rhinitis, atopic dermatitis, and skin urticaria. **Medicine**, [S.L.], v. 100, n. 9, p. 1-9, 5 mar. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000025091>.

ZHU, Lei; JIAN, Xingxing; ZHOU, Bingjing; LIU, Runqiu; MUÑOZ, Melba; SUN, Wan; XIE, Lu; CHEN, Xiang; PENG, Cong; MAURER, Marcus. Gut microbiota facilitate chronic spontaneous urticaria. **Nature Communications**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 1-17, 2 jan. 2024. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-023-44373-x>.

GU, Yunfan; ZHANG, Weiming; ZHAO, Wenting; ZENG, Xianyu. Investigating causal relationships between the gut microbiota and inflammatory skin diseases: a mendelian randomization study. **Australasian Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 65, n. 4, p. 319-327, 28 fev. 2024. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ajd.14231>.

WANG, Yingwei; YAO, Tao; LIN, Yunlu; GE, Hongping; HUANG, Bixin; GAO, Yu; WU, Jianming. Association between gut microbiota and pan-dermatological diseases: a bidirectional mendelian randomization research. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [S.L.], v. 14, p. 1-16, 18 mar. 2024. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2024.1327083>.

LIU, Runqiu; PENG, Cong; JING, Danrong; XIAO, Yangjian; ZHU, Wu; ZHAO, Shuang; ZHANG, Jianglin; CHEN, Xiang; LI, Jie. Lachnospira is a signature of antihistamine efficacy in chronic spontaneous urticaria. **Experimental Dermatology**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 242-247, 30 set. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/exd.14460>.

BONAMIGO, R.R.; LEITE, C.s.M.; BAKOS, L.. Estudo sobre a associação entre Helicobacter pylori e urticária crônica idiopática. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 45, n. 1, p. 09-14, mar. 1999. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42301999000100003>.

BRUSCKY, Dayanne Mota V.; ROCHA, Luiz Alexandre R. da; COSTA, Aldo José F..
Recidiva de urticária crônica decorrente de reinfecção por *Helicobacter pylori*. **Revista Paulista de Pediatria**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 272-275, jun. 2013. FapUNIFESP (SciELO).
<http://dx.doi.org/10.1590/s0103-05822013000200021>.