



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

DISBIOSE INTESTINAL E A RELAÇÃO COM A PATOGÊNESE
DE DOENÇAS AUTOIMUNES

Aline Ayumi Hayashi
Isabela Spirandeli Costa Ferreira
Maria Cláudia da Silva

Brasília, 2020

Data de apresentação: 06/08/2020

Local: Classroom, sala 2 (10h20)

Membros da banca: Daniela de Araújo Medeiros Dias e
Janaína Sarmiento Vilela

1. INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes são enfermidades de etiologia desconhecida e multifatorial, em que o sistema imunológico comprometido ataca as próprias células saudáveis do organismo, estimulando a inflamação e consequente dano tecidual. Algumas das doenças autoimunes mais comuns incluem a Diabetes Mellitus do tipo 1, a Doença Celíaca, a Doença de Crohn, o Lúpus Eritematoso Sistêmico e a Artrite Reumatóide (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

A microbiota intestinal é considerada um complexo bacteriano, responsável pelo crescimento e propagação dos microrganismos, que residem normalmente nos intestinos do ser humano. Tais bactérias exercem o papel de proteção, impedindo a proliferação de bactérias patogênicas que geralmente são causadas pelo desequilíbrio da microbiota, o que desfavorece a imunidade e o metabolismo do indivíduo (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

Destarte, esse desequilíbrio da microbiota intestinal pode causar disbiose intestinal, a colonização anormal ou o desequilíbrio de micróbios que habitam no intestino. A disbiose intestinal pode ser estimulada por diversos fatores como: exposição da microbiota desregulada, dieta, não amamentação, estresse psicológico, uso de antibióticos e outros medicamentos, doenças e influência genética (KRISHNAREDDY, 2019).

Segundo Paixão e Castro (2016), uma microbiota intestinal equilibrada pode ser assegurada por meio de uma alimentação equilibrada rica em probióticos, prebióticos e simbióticos. Assim, há estímulo das funções fisiológicas do organismo pela melhora dos movimentos peristálticos e aumento da absorção de nutrientes, e consequentemente, promover a saúde do trato gastrointestinal.

A dieta é considerada como um dos moduladores primários da microbiota intestinal humana, analisando-se o impacto dos alimentos associados à composição e funções da microbiota (GANESAN et al., 2018). Logo, o lúmen intestinal pode ser colonizado pela grande variedade de substâncias exógenas, como por exemplo, microorganismos, toxinas e

antígenos. Nesse sentido, sem uma barreira intestinal intacta e funcionando adequadamente, essas substâncias podem penetrar nos tecidos abaixo do revestimento epitelial intestinal, entrando na circulação sanguínea e linfática, prejudicando a homeostase tecidual e induzindo resposta inflamatória no hospedeiro. Sendo assim, quanto maior o dano à parede intestinal, maior será o tamanho da molécula invasora que poderá atravessar a barreira intestinal e penetrar na circulação sanguínea (MU et al., 2017).

De acordo com Ganesan et al. (2018), vários estados de infecções e doenças têm sido associados à disbiose intestinal, perda de função da barreira intestinal e translocação bacteriana, como a doença de Alzheimer, câncer e várias outras doenças autoimunes.

A interrupção do equilíbrio microbiano no intestino, caracterizada pela disbiose intestinal, pode alterar a permeabilidade intestinal e promover a translocação de produtos bacterianos, como as endotoxinas, levando à inflamação do intestino. Esta pode ser caracterizada pelo desequilíbrio da microbiota intestinal entre os microrganismos entéricos benéficos e patogênicos, podendo causar possíveis doenças intestinais (BAPTISTA, 2016).

Diante do exposto, o objetivo deste estudo será relacionar a disbiose intestinal e doenças autoimunes, discutindo como a disbiose intestinal pode reduzir a capacidade de absorção de nutrientes e causar carência de vitaminas e pontuando as características do funcionamento e da patogênese das doenças autoimunes. Além disso, verificar a possibilidade de utilização da modulação intestinal como coadjuvante no tratamento das doenças autoimunes.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo primário

Relacionar o quadro de disbiose intestinal com doenças autoimunes e absorção de nutrientes.

2.2. Objetivos secundários

- ✓ Pontuar as características do funcionamento e da patogênese das doenças autoimunes.
- ✓ Discutir como a disbiose intestinal pode reduzir a capacidade de absorção de nutrientes e causar carência de vitaminas.
- ✓ Verificar a possibilidade de utilização da modulação intestinal como coadjuvante no tratamento das doenças autoimunes.

3. METODOLOGIA

3.1. Desenho do estudo

Tratou-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica.

3.2. Metodologia

Foram utilizados artigos científicos, indexados nas bases de dados, The Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e EBSCO. Os descritores (DESCs) utilizados foram: microbiota; intestino (gut); doenças autoimunes (autoimmune diseases); disbiose intestinal (intestinal dysbiosis); Chron; doença celíaca (celiac disease); modulação intestinal; permeabilidade intestinal (leaky gut); vitamin D; Diabetes Mellitus; gut barrier; probiotics; intestinal epithelial barrier; gut microbiome; autoimmunity; intestinal inflammation; gut microbiota composition; diet; FODMAP's. Foram incluídas publicações entre 2010 e 2020 nas línguas inglês e português.

Nas primeiras buscas surgiram em torno de 725.534 artigos relacionados principalmente aos descritores de “doenças autoimunes” e “microbiota intestinal”. Para a seleção dos artigos, foi realizada a leitura dos títulos, resumos e introdução dos artigos. Foram excluídos artigos que não se adequaram à proposta do trabalho e também aqueles que abordavam uma doença muito específica sem relação alguma com o intestino.

Foram incluídos artigos que abordavam sobre as doenças autoimunes no geral e todos relacionados ao intestino para melhor compreensão da permeabilidade intestinal (leaky gut), processo inflamatório e impacto da alimentação na composição da microbiota colônica. Por fim, foram selecionados 32 artigos para serem lidos na íntegra, utilizados como referência do trabalho e para análise de dados e revisão de literatura.

3.3. Análise de dados

A análise dos artigos coletados foi feita de forma minuciosa, buscando títulos que abranjam as doenças autoimunes e a disbiose intestinal. Artigos

científicos que exploraram o tema da disbiose intestinal e sua relação com o sistema imune e patogênese e desenvolvimento de doenças autoimunes foram incluídos nesta revisão. Artigos que trataram sobre microbiota intestinal relacionada a outros tópicos foram excluídos.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. DISBIOSE INTESTINAL

A disbiose intestinal é definida como um desequilíbrio de homeostase da microbiota intestinal caracterizada pela maior colonização de microrganismos patogênicos que benéficos, ou seja, há alteração na composição da microbiota intestinal, afetando no funcionamento intestinal e causando inflamação. Há alteração principalmente na razão entre Firmicutes e Bacteroidetes. A causa da disbiose pode ser influenciada por diversos fatores, como a utilização de medicamentos, o alto nível de estresse, o tabagismo, os hábitos alimentares, a presença de doenças, os fatores genéticos, o desmame precoce, entre outros (BAPTISTA, 2016).

Uma dieta inadequada e desequilibrada com o alto consumo de alimentos industrializados, ricos em gordura e com alto teor de açúcar, por exemplo, prejudicam a função intestinal resultando na disbiose, a qual causa um aumento da permeabilidade intestinal e menor absorção de nutrientes. Uma dieta rica em gordura e industrializados, por exemplo, influencia na composição da microbiota, havendo aumento de bactérias Firmicutes e diminuição de Bacteroidetes. Uma alimentação rica em fibras promove o aumento de Bacteroidetes sobre Firmicutes (WEISS, HENNET, 2017).

Segundo Khan e Wang (2020), o tabagismo, um fator ambiental, influencia na composição da microbiota intestinal associada ao surgimento de doenças intestinais. O tabagismo causa estresse oxidativo, formando autoanticorpos e induzindo a expressão de mediadores pró-inflamatórios, favorecendo o surgimento ou agravamento de doenças inflamatórias como Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

Conforme Song et al. (2018), a exposição dos indivíduos ao meio de estresse, causa alterações no sistema nervoso autônomo e podendo comprometer o sistema imunológico, no qual pode haver desregulação. Isso deixa o organismo mais suscetível, aumentando o risco de doenças autoimunes, incluindo Tireoidite, Artrite Reumatóide, Lúpus Eritematoso, Esclerose Múltipla e Doença Inflamatória Intestinal (AOIFE et al., 2015). Um conjunto de mudanças de estilo de vida pode reduzir indiretamente esse risco, porém são necessários mais estudos acerca do assunto.

Pesquisas mostram que a exposição frequente da microbiota intestinal ao uso de medicamentos, principalmente antibióticos, também podem promover uma disbiose intestinal e disfunção de barreira pela alteração da composição do complexo bacteriano, havendo um aumento de bactérias patogênicas resistentes ao medicamento (WEISS; HENNET, 2017).

Evidências sugerem que determinadas variações bacterianas podem modular respostas imunes, com caráter estimulador ou inibitório, sendo assim uma grande influência nos padrões de inflamação (YAMAMOTO; JORGENSEN, 2020). Logo, determinadas inflamações podem contribuir com a gravidade ou até mesmo o surgimento de doenças (WEISS; HENNET, 2017).

A disbiose pode ser considerada um marcador não só de doenças inflamatórias intestinais como Retocolite Ulcerativa e a doença de Crohn, mas também de desordens metabólicas, doenças autoimunes e doenças neurológicas. Além disso, pode ser gatilho de doenças nas primeiras semanas de vida como enterocolite necrosante, durante a fase adulta promovendo câncer colorretal e em idosos, como visto em casos de diarreia associada ao *Clostridium difficile* (WEISS; HENNET, 2017).

4.2. PERMEABILIDADE E ABSORÇÃO INTESTINAL

Ante a novos estudos da relação entre a microbiota intestinal e os microrganismos, a disbiose tem um impacto direto na saúde humana, podendo acarretar várias doenças gastrointestinais de caráter inflamatório, neoplásico e metabólico. Conseqüentemente, pode haver modificações da composição e

das funções do intestino, alterando a permeabilidade e sensibilidade intestinal, a motilidade intestinal e a resposta imune do organismo. (PASSOS; MORAES-FILHO, 2017)

A barreira intestinal é fundamental para a manutenção do sistema de defesa do organismo e para uma microbiota saudável. Ela é constituída por diversas pregas intestinais e junções intestinais que mantêm o funcionamento adequado da barreira. O rompimento ou afrouxamento dessas pregas intestinais causa uma maior permeabilidade intestinal que é conhecida pelo termo “leaky gut”, a qual é associada ao quadro de disbiose intestinal e ao surgimento de doenças autoimunes como a Doença Inflamatória Intestinal, Doença Celíaca, Diabetes tipo 1, Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Esclerose Múltipla (MU et al., 2017).

A “leaky gut” é caracterizada pelo aumento da permeabilidade intestinal, isto é, há uma menor seletividade da barreira e maior ativação do sistema imunológico, devido ao afrouxamento entre as pregas intestinais (“*tight junctions*”), as quais criam espaços entre os enterócitos (FASANO, 2012).

Quando a função de barreira está comprometida, há maior facilidade da entrada de antígenos externos, incluindo antígenos alimentares, fragmentos de bactérias intestinais e toxinas na corrente sanguínea, o que leva ao aumento de processo inflamatório e maior ativação do sistema imunológico para tentar combater os corpos estranhos. Isso prejudica a saúde e a qualidade de vida do indivíduo em contexto global, devido aos danos causados nos tecidos, que podem desencadear doenças autoimunes. Dessa forma, é essencial a função de barreira para bloquear a entrada de antígenos externos no lúmen intestinal, promovendo uma melhor absorção de nutrientes (MU et al., 2017).

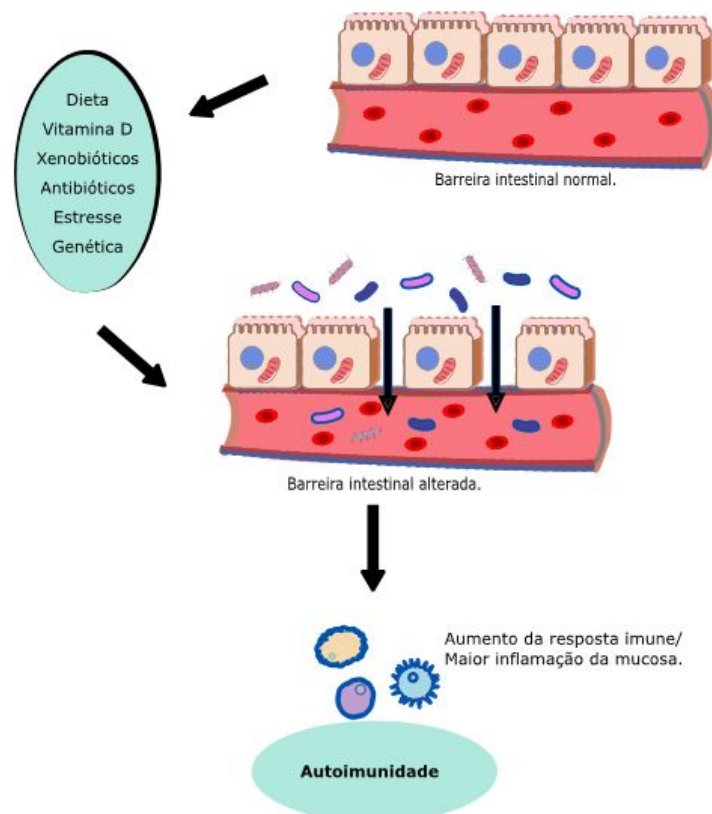
A dieta tem forte relação com o sistema imunológico e com a microbiota intestinal, tendo função de modulação da permeabilidade intestinal, regulação da inflamação e manutenção da homeostase orgânica (FARRÉ et al., 2020).

Segundo Fasano (2020), além da predisposição genética e dos fatores de estilo de vida, a patogênese de doenças autoimunes está relacionada ao aumento da permeabilidade intestinal, associada à desregulação da via

zonulina, ou seja, há a produção em excesso de zonulina. Ela é uma proteína secretada pelo tecido epitelial intestinal e tem função de modulação da permeabilidade da barreira intestinal. A disbiose intestinal pode ser a etiologia da liberação de zonulina.

A figura 1 explica melhor a questão da permeabilidade intestinal e ilustra a barreira intestinal que é composta por diversos tipos de células. A depender dos hábitos alimentares, estilo de vida e exposição aos fatores ambientais, pode haver um comprometimento da integridade da barreira intestinal e uma disbiose intestinal, aumentando permeabilidade intestinal. Esse aumento da permeabilidade cria espaços entre os enterócitos contribuindo para uma menor seletividade e facilitando a passagem de antígenos para a corrente sanguínea. Por conseguinte, há a ativação do sistema imunológico, aumentando a resposta imune e podendo desencadear ou não a autoimunidade.

Figura 1- Impacto de fatores ambientais e genéticos na barreira intestinal.



Fonte: Aline Ayumi Hayashi e Isabela Spirandeli

4.3. DOENÇAS AUTOIMUNES RELACIONADAS COM A DISBIOSE

Doenças autoimunes podem ser definidas como doenças onde o sistema imune de um indivíduo que ataca tecidos e células do próprio organismo. Sua patogênese é desconhecida, porém vários fatores como o estilo de vida, alimentação, medicamentos, infecções e predisposição genética são propostos como causas. A microbiota humana pode ser considerada um ponto de extrema importância no surgimento deste tipo de doença devido ao fato de que ,mudanças em sua composição, podem gerar perda de tolerância imune. (LUCA; SHOENFELD, 2019)

Existem várias doenças que podem ser classificadas desta forma, sendo as mais conhecidas a Artrite Reumatoide, Lúpus eritematoso, Esclerose múltipla, Tireoidite de Hashimoto, Diabetes e a Doença de Chron. Dentre elas, podem ser facilmente relacionadas ao quadro de disbiose a Doença de Chron, Lúpus eritematoso e a Diabetes.

Para a revisão bibliográfica, foram selecionadas três doenças autoimunes para uma maior ênfase. O critério utilizado para a escolha das doenças foi aquelas que têm maior quantidade de artigos científicos acerca do assunto. As doenças autoimunes escolhidas foram Diabetes Mellitus tipo 1, Lúpus Eritematoso Sistêmico e Doença de Chron.

4.3.1. Diabetes Mellitus Tipo 1

A diabetes *mellitus* do tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune que tem seu início nos primeiros anos de vida. É marcada pela destruição das células beta pancreáticas, logo, seu portador se torna insulino dependente devido à baixa produção endógena. Além da predisposição genética, o seu desenvolvimento depende de um estímulo adicional, seja ele uma infecção viral ou até mesmo um perfil de disbiose intestinal (SILJANDER et al., 2019).

Considerando o importante papel da microbiota intestinal no sistema imune, a sua possível relação com a patogênese da DM1 tem sido cada vez mais investigada. Sugere-se que a disbiose e o aumento da permeabilidade

intestinal precedem o quadro clínico da doença. A passagem de substâncias e bactérias para tecidos adjacentes aumenta a liberação de citocinas pró-inflamatórias, por conseguinte, há a ativação linfócitos T reativos que migram para o pâncreas por meio dos linfonodos. Com isso, as células produtoras de insulina são destruídas e sinais moleculares são alterados (PETERS; WEKERLE, 2019).

4.3.2. Doença de Crohn

A Doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal crônica que se diferencia das outras devido ao seu padrão de inflamação. É classificada como transmural granulomatosa, podendo afetar qualquer parte do TGI de forma descontínua, sendo o íleo e cólon distal as mais afetadas. Além disso, é importante ressaltar que a doença é multifatorial, não possui diferença entre os gêneros e atinge indivíduos na faixa etária de 25 a 45 anos, sendo estes majoritariamente brancos (LINS, 2018).

As alterações causadas pela disbiose no sistema imunológico podem fazer com que o processo inflamatório ocorra de forma exacerbada e prolongada, devido ao fato de gerar uma predominância de microrganismos pró inflamatórios em detrimento dos que possuem propriedades anti-inflamatórias. Logo pode ser considerada um gatilho para esta doença no que se refere a pessoas geneticamente predispostas (LIBÂNIO et al., 2017). Desta forma, ainda que não tenha cura, acredita-se que possa ser modulada por meio da regulação da microbiota.

4.3.3. Lúpus Eritematoso Sistêmico

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune prototípica caracterizada pela presença de células imunes hiperativas e respostas exagerada de anticorpos a antígenos nucleares e citoplasmáticos do próprio corpo (HEVIA et al., 2014). É uma doença multifatorial que pode afetar

quase todos os órgãos e sistemas, não se limitando apenas à pele (VIANNA; SIMÕES; INFORZATO, 2010).

Ainda que o número de estudos que relacionam o LES à disbiose venha aumentando ao longo dos anos, no que diz respeito a sua patogênese não existem dados de fato conclusivos. O perfil da microbiota parece ser alterado após a instalação do quadro clínico, podendo a modulação intestinal ter um papel interessante quando se trata no manejo da doença. Ademais, a maior parte dos estudos encontrados foram feitos em ratos, evidenciando carência de estudos em humanos (LUO et al., 2018).

4.4. DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Muitos estudos têm feito referência da deficiência de vitamina D ao desenvolvimento e progressão de diversas doenças autoimunes, como Lúpus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatóide, Diabetes Tipo 1, Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa e Esclerose Múltipla (ILLESCAS-MONTES et al., 2019).

A vitamina D atua diretamente na manutenção do sistema imune saudável e auxilia na modulação da microbiota reduzindo a permeabilidade intestinal e o processo inflamatório e, além disso, influencia na composição da microbiota intestinal (SASSI; TAMONE; D'AMELIO, 2018).

A deficiência desta vitamina pode estar associada à disbiose que compromete a integridade da barreira intestinal, aumentando a permeabilidade das células intestinais e afetando a homeostase orgânica (TABATABAEIZADEH et al., 2018). Esse aumento de permeabilidade permite a translocação de bactérias através do epitélio intestinal, ativando o sistema imunológico, que mostra um aumento das populações de linfócitos inflamatórios (células Th1 e Th17) e contribuindo para a autoimunidade (YAMAMOTO; JORGENSEN, 2020).

4.5. DIETA COMO MODULAÇÃO INTESTINAL NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS AUTOIMUNES

A transição nutricional tem afetado mundialmente, caracterizando a dieta ocidental como rica em gorduras saturadas, rica em carboidratos simples, pobre em fibras alimentares e elevada em consumo de industrializados (POPKIN, 2017). Isso pode impactar negativamente na composição da microbiota, causando um desequilíbrio entre colônias de bactérias, podendo levar a uma disbiose intestinal e a um processo de inflamação e consequentemente, ao desenvolvimento de doenças. Portanto, a dieta é um dos fatores que influenciam diretamente na composição da microbiota intestinal, a qual está envolvida no processo de absorção e metabolismo de nutrientes (SINGH et al., 2017).

Segundo Lobionda et al. (2019), uma dieta adequada pode atuar como moduladora da composição da microbiota intestinal, isto é, uma alimentação rica em fibras que aumente a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) e a expressão de proteínas *tight junctions*, mantendo a integridade intestinal, induzindo citocinas anti-inflamatórias, prevenindo ou tratando doenças autoimunes como as doenças inflamatórias intestinais.

Os prebióticos e probióticos são suplementos alimentares que podem estabelecer um equilíbrio na microbiota intestinal, induzindo a proliferação de bactérias desejáveis. As dietas FODMAP, por exemplo, são consideradas dietas prebióticas, caracterizadas pela presença de carboidratos que não são digeridos (fibras alimentares) pelo organismo humano, como inulina e oligossacarídeos que servem de substrato para as bactérias intestinais realizarem o processo de fermentação, produzindo ácidos graxos de cadeia curta (RINNINELLA et al., 2019).

Os probióticos têm papel fundamental na concretização da tolerância do sistema imune, bem como na alteração das respostas imunes. Evidências sugerem que atuam diretamente na modulação e diferenciação de células B, Th1, 2, 17, Tc e Treg, que agem na fisiopatologia de doenças. Entretanto,

necessita-se de mais estudos para que se determine detalhadamente os mecanismos responsáveis por tal controle (DARGAHI et al, 2019).

De acordo com Singh et al. (2017) e Rinninella et al. (2019), a dieta pode modular a microbiota intestinal de forma positiva ou negativa. Há alguns padrões dietéticos que podem atuar na modulação intestinal, como: dieta low FODMAP, dieta mediterrânea, dieta vegetariana, dieta sem glúten. A dieta vegetariana e a mediterrânea, por exemplo, impactam positivamente na microbiota intestinal devido a um alto teor de fibras, predominância de proteína vegetal em relação a animal, alto poder antioxidante e rica em gorduras insaturadas, que aumentam a produção de ácidos graxos de cadeia curta, além de aumentarem a diversidade microbiana.

A dieta low FODMAP é caracterizada pelo baixo consumo de alimentos fermentáveis, os quais são mal absorvidos pelo intestino. Estudos indicam que essa dieta restritiva pode ser utilizada no alívio de sintomas da Síndrome do Intestino Irritável (SII) pela menor fermentação bacteriana e no estabelecimento de equilíbrio de bioma modulando a microbiota. Essa dieta diminui a diversidade bacteriana, devido ao baixo consumo de alimentos fontes de carboidrato. Em pacientes com SII, o consumo de FODMAP's pode estimular a inflamação intestinal, e além disso, promover um aumento da permeabilidade alterando a barreira intestinal (ZHOU et al., 2018).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista a revisão de literatura deste trabalho, a alimentação é um dos fatores que possui forte influência na composição da microbiota intestinal. Estudos mostram que indivíduos portadores de doenças autoimunes possuem um desequilíbrio entre as bactérias, havendo bactérias patogênicas em maior quantidade em relação às benéficas, ocasionando uma disbiose intestinal.

Uma alimentação individualizada, adequada e saudável junto ao uso de probióticos e prebióticos como medidas nutricionais parece auxiliar no tratamento de doenças autoimunes, na melhora da composição da microbiota intestinal e na prevenção de disbiose intestinal.

O surgimento de casos de doenças autoimunes vem aumentando ao decorrer do tempo por diversos fatores, incluindo a transição nutricional e a globalização, modificando o estilo de vida e alimentação das pessoas. Os estudos nesta área são recentes e necessitam de mais evidências para melhor intervenção nutricional.

Em relação à administração e ao impacto da suplementação de vitamina D no público de portadores de doenças autoimunes, vários estudos indicam a necessidade de mais pesquisas experimentais em humanos.

Portanto, os hábitos alimentares afetam a composição da microbiota intestinal influenciando na absorção de nutrientes. A dieta pode atuar como moduladora intestinal para melhor funcionamento da barreira intestinal e das células imunes, diminuindo a incidência de doenças crônicas e influenciando positivamente nos processos homeostáticos e fisiológicos do indivíduo.

Estudos da interação do alimento com as bactérias intestinais contribuem para a modulação e conseqüente restauração do intestino. Assim, acredita-se que dietas com baixo índice de FODMAP's, dieta mediterrânea, dieta vegetariana, uso de probióticos e outros podem contribuir para uma microbiota mais saudável.

REFERÊNCIAS

1. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Tolerância imunológica e autoimunidade. *Imunologia celular e molecular*. 8. ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2015.
2. AOIFE, O'Donovan; COHEN, Beth E.; SEAL, Karen; BERTENTHAL, Dan; MARGARETTEN, Mary; NISHIMI, Kristen; NEYLAN, Thomas C. Elevated Risk for Autoimmune Disorders in Iraq and Afghanistan Veterans With Posttraumatic Stress Disorder. **Biol Psychiatry**, USA, v. 77, n. 4, p. 365-374. Feb, 2015. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.06.015.
3. BAPTISTA, Francisco Gonçalo Simões. **A importância do microbiota intestinal na Doença Inflamatória Intestinal**. 2016. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.
4. COSTA, Anderson Luiz Pena da; JÚNIOR, Antonio Carlos Souza Silva; PINHEIRO, Adenilson Lobato. Fatores associados à etiologia e patogênese das Doenças Autoimunes. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, Brasil, v. 48, n. 2, p. 92-106. Abr-Jun, 2019.
5. DARGAHI, Narges; Johnson, Joshua; DONKOR, Osaana; VASILJEVIC, Todor; APOSTOLOPOULOS, Vasso. Immunomodulatory effects of probiotics: Can they be used to treat allergies and autoimmune diseases?. **Maturitas**, Austrália, v. 119, n. 2019, p. 25-38. Nov, 2018. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.11.002.
6. FARRÉ, Ricard; FIORANI, Marcello; RAHIMAN, Saeed Abdu; MATTEOLI, Gianluca. Intestinal Permeability, Inflammation and Role of Nutrients. **Nutrients**, Bélgica, v. 12, n. 1185. Abr, 2020. DOI: 10.3390/nu12041185.
7. FASANO, Alessio. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases [version 1; peer review: 3 approved]. **F1000 Research**, USA. Jan, 2020. DOI: 10.12688/f1000research.20510.1.
8. FASANO, Alessio. Leaky Gut and Autoimmune Diseases. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, USA, v. 42, n. 1, p. 71-78. Feb, 2012. DOI: 10.1007/s12016-011-8291-x.

9. GANESAN, Kumar; CHUNG, Sookja Kim; VANAMALA, Jairam; XU, Baojun. Causal relationship between diet-induced gut microbiota changes and Diabetes: a novel strategy to transplant *Faecalibacterium prausnitzii* in preventing Diabetes. **International Journal of Molecular Sciences**, China, v. 19. 2018. DOI:10.3390/ijms19123720.
10. HEVIA, Arancha; MILANI, Christian; LÓPEZ, Patricia; CUERVO, Adriana; ARBOLEYA, Silvia; DURANTI, Sabrina; TURRONI, Francesca; GONZÁLEZ, Sonia; SUÁREZ, Ana; GUEIMONDE, Miguel; VENTURA, Marco; SÁNCHEZ, Borja; MARGOLLES, Abelardo. Intestinal Dysbiosis Associated with Systemic Lúpus Erythematosus. **American Society for Microbiology**, Spain, v. 5, n. 5. Sep-Oct, 2014. DOI: 10.1128/mBio.01548-14.
11. ILLESCAS-MONTES, Rebeca; MELGUIZO-RODRÍGUEZ, Lucía; RUIZ, Concepción; COSTELA-RUIZ, Víctor J. Vitamin D and Autoimmune Diseases. **Elsevier**, Spain, v. 233. Aug, 2019. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116744.
12. KHAN, M. Firose; WANG, Hui. Environmental Exposures and Autoimmune Diseases: Contribution of Gut Microbiome. **Frontiers in Immunology**, United States, v. 10. Jan, 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03094.
13. KRISHNAREDDY, Suneeta. The microbiome in Celiac Disease. **Gastroenterol Clin North Am**, New York, USA, v. 48, n.1, p. 115-126. Mar, 2019. DOI: 10.1016/j.gtc.2018.09.008.
14. LIBÂNIO, Jorgiana; FRAZÃO, Kalene; CUNHA, Mísia; REVOREDO, Camila Maria Simplicio. Doença de Crohn e Probióticos: uma revisão. **Revista da Associação Brasileira de Nutrição**, São Paulo, Brasil, v. 8, n. 2, p. 67-73. Jul-Dez, 2017.
15. LINS, Caio. **Doença de Chron uma doença multifatorial – uma revisão da literatura**. UniCEUB, Brasília, 2018.
16. LOBIONDA, Stefani; SITTIPO, Panida; KWON, Hyong Young; LEE, Yun Kyung. The Role of Gut Microbiota in Intestinal Inflammation with Respect to Diet and Extrinsic Stressors. **Microorganisms**, Korea, v. 7, n. 271. Aug, 2019. DOI: 10.3390/microorganisms7080271.
17. LUO, Xin M.; EDWARDS, Michael R.; MU, Qinghui; YU, Yang; VIESON, Miranda D.; REILLY, Christopher M.; AHMED, S. Ansar; BANKOLE, Adegbeniga A. Gut microbiota in human systemic lupus erythematosus and a mouse model of lupus. **Applied Environmental Microbiology**, USA, v. 84, n. 4, p. 1-10. Feb, 2018. DOI: 10.1128/AEM.02288-17.

18. MU, Qinghui; KIRBY, Jay; REILLY, Christopher M.; LUO, Xin M. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. **Frontiers in Immunology**, USA, v. 8. May, 2017. DOI: 10.3389/fmmu.2017.00598.
19. PAIXÃO, Ludmilla Araújo da; CASTRO, Fabíola Fernandes dos Santos. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde**, Brasília, v.14, n. 1, p. 85-96. Jan/Jun, 2016. DOI: 10.5102/ucs.v14i1.3629.
20. PASSOS, Maria do Carmo Friche; MORAES-FILHO, Joaquim Prado. Intestinal microbiota in digestive diseases. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 54, n. 3. Jul/Set, 2017. DOI: 10.1590/s0004-2803.201700000-31.
21. PETERS, Anneli; WEKERLE, Hartmut. Autoimmune diabetes mellitus and leaky gut. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, USA, v. 116, n. 30, p. 14788-14790. Jul, 2019. DOI: 10.1073/pnas.1909224116
22. POPKIN, Barry M. Relationship between shifts in food system dynamics and acceleration of the global nutrition transition. **Nutrition Reviews**, USA, v. 75, n. 2, p. 73-82. 2017. DOI: 10.1093/nutrit/nuw064.
23. RINNINELLA, Emanuele; CINTONI, Marco; RAOUL, Pauline; LOPETUSO, Loris Ricardo; SCALDAFERRI, Franco; PULCINI, Gabriele; MIGGIANO, Giacinto Abele Donato; GASBARRINI, Antonio; MELE, Maria Cristina. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. **Nutrients**, Italy, v. 11, n. 10. Oct, 2019. DOI: 10.3390/nu11102393.
24. SASSI, Francesca; TAMONE, Cristina; D'AMELIO, Patrizia. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. **Nutrients**, Italy, v. 10, n. 1656. Nov, 2018. DOI: 10.3390/nu10111656.
25. SILJANDER, Heli; HONKANEN, Jarno; KNIP, Mikael. Microbiome and type 1 diabetes. **EBioMedicine**, Finland, v. 46, p. 512-521. Jun, 2019. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.06.031
26. SINGH, Rasnik K.; CHANG, Hsin-Wen; YAN, Di; LEE, Kristina M.; UCMAN, Derya; WONG, Kirsten; ABROUK, Michael; FARAHNIK, Benjamin; NAKAMURA, Mio; ZHU, Tian Hao; BHUTANI, Tina; LIAO, Wilson. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. **Journal of Translational Medicine**, USA, v. 15, n. 73. 2017. DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y.
27. SONG, Huan; FANG, Fang; TOMASSON, Gunnar; ARNBERG, Filip K.; MATAIX-COLS, David; CRUZ, Lorena Fernández de la; ALMQVIST,

- Catarina; FALL, Katja; VALDIMARSDÓTTIR, Unnur A. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. **JAMA**, Iceland, v. 319, n. 23, p. 2388-2400. Jun, 2018. DOI: 10.1001/jama.2018.7028.
28. TABATABAEIZADEH, Seyed-Amir; TAFAZOLI, Niayesh; FERNS, Gordon A; AVAN, Amir; GHAYOUR-MOBARHAN, Majid. Vitamin D, The Gut Microbiome and Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Research in Medical Sciences**, Iran, v. 28, n. 75. Aug, 2018. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_606_17.
29. VIANNA, Rodrigo; SIMÕES, Manuel Jesus; INFORZATO, Heraldo C. Borges. Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Ceciliana**, Santos, São Paulo, v. 2, n. 1, p. 1-3. Jun. 2010. Disponível online em: <http://www.unisanta.br/revistaceciliana>.
30. WEISS, Adrienne G.; HENNET, Thierry. Mechanisms and Consequences of Intestinal Dysbiosis. **Cellular and Molecular Life Sciences**, Zurich, v. 74, n. 16, p. 2959-2977. Aug, 2017. DOI: 10.1007/s00018-017-2509-x.
31. YAMAMOTO, Erin A.; JORGENSEN, Trine N. Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, And Systemic Autoimmunity. **Frontiers in Immunology**, United States, v. 10. Jan, 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03141.
32. ZHOU, Shi-Yi; GILLILLAND III, Merritt; WU, Xiaoyin; LEELASINJAROEN, Pornchai; ZHANG, Guanpo; ZHOU, Hui; YE, Bo; LU, Yuanxu; OWYANG, Chung. FODMAP diet modulates visceral nociception by lipopolysaccharide-mediated intestinal inflammation and barrier dysfunction. **The Journal of Clinical Investigation**, USA, v. 128, n. 1, p. 267-280. Jan, 2018. DOI: 10.1172/JCI92390.