



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Maria Carolina Chula Pereira

CONEXÃO INTESTINO X CÉREBRO E OBESIDADE

Juiz de Fora
2021



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Maria Carolina Chula Pereira

CONEXÃO INTESTINO X CÉREBRO E OBESIDADE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado na Universidade Presidente
Antônio Carlos, como exigência parcial
para obtenção do título de Bacharel em
Nutrição.

Orientador: Elieth Martins Padovani

Juiz de Fora
2021

Conexão x Intestino Cérebro e Obesidade Connection Intestine Brain and Obesity

Maria Carolina Chula Pereira¹, Elieth Martins Padovani², Anna Marcella Neves Dias³

Resumo

Introdução: A obesidade é uma patologia que cria uma chave de acesso para outras patologias onde alterações na microbiota intestinal são recorrentes, devido ao início da inflamação de baixo grau e aumento dos tônus endocanabinóide. É no intestino e na microbiota, onde os estudos são mais frequentes, pois é onde a maioria das bactérias que povoam o organismo do indivíduo. **Objetivo:** o presente estudo de revisão objetiva apresentar e ou ressaltar os prováveis benefícios da microbiota intestinal no desenvolvimento das doenças metabólicas, como a obesidade. **Métodos:** A pesquisa realizada foi uma revisão bibliográfica e análise de trabalhos pesquisados eletronicamente por meio de banco de dados como “Google acadêmico”, “Scielo”, “PubMed”, entre outros sites de pesquisa e dissertações. Foram selecionados trabalhos da literatura médica inglesa e portuguesa, publicados no período de 2010 a 2020. **Revisão de literatura:** Cerca de 80 milhões de brasileiros adultos estão com sobrepeso e um em cada cinco é obeso. A proporção de mulheres com sobrepeso é ainda maior. O intestino é colonizado por uma variedade de microorganismos, formando a flora intestinal que desempenha um papel importante na formação da celulite e alterações na homeostase energética. Sendo assim o eixo tem total importância ao se tratar de saúde já que um eixo funcionando inadequadamente tende a agravar mais em suas patologias respectivas. **Considerações finais:** A conexão intestino e cérebro é muito mais complexa do que apenas comer demasiadamente. A patologia deve ser analisada e tratada por uma equipe multidisciplinar buscando qualidade de vida.

Descritores: Microbiota. Obesidade. Nutrição. Saúde Comportamento

¹ Acadêmica do Curso de Nutrição do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora –MG

² Nutricionista, Professora do Curso de Nutrição do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC

³ Professora do Curso de Nutrição do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC

Abstract

Introduction: Obesity is a pathology that creates a key to other pathologies where changes in the intestinal microbiota are recurrent, due to the onset of low-grade inflammation and increased endocannabinoid tone. It is in the intestine and in the microbiota, where the studies are more frequent, because it is where most of the bacteria that populate the individual's organism. **Objective:** The present review study aims to present and or highlight the probable benefits of the intestinal microbiota in the development of metabolic diseases, such as obesity. **Methods:** A research carried out was a bibliographic review and analysis of works searched electronically through databases such as "Google academic", "Scielo", "PubMed", among other research and dissertation sites. Works from the English and Portuguese medical literature, published between 2010 and 2020, were selected. **Literature review:** About 80 million adult Brazilians are overweight and one in five is obese. The proportion of overweight women is even higher. The intestine is colonized by a variety of microorganisms, forming an intestinal flora that plays an important role in the formation of cellulite and changes in energy homeostasis. Thus, the axis is of utmost importance when it comes to health, since an axis that is working improperly tends to aggravate more in its previous pathologies. **Final considerations:** The gut and brain connection is much more complex than just overeating. The pathology must be analyzed and treated by a multidisciplinary team seeking quality of life.

Keywords: Microbiota. Obesity. Nutrition. Health Behavior.

INTRODUÇÃO

A obesidade é caracterizada por um processo inflamatório, criando um ambiente favorável ao acesso para outras patologias, como: diabetes, dislipidemias, alterações cardiovasculares e hipertensão, tratando o principal pilar, as demais doenças decorrentes serão eliminadas ou talvez podem não existir em determinados indivíduos.

1,2

O microbioma intestinal é formado desde o nascimento, sendo influenciado pelo tipo de parto e tipo de alimentação até os dois anos de idade. Este microbioma possui uma contribuição extremamente importante para a saúde e bem-estar do indivíduo na medida em que promove o equilíbrio entre as respostas anti e pró-inflamatórias. O

estado inflamatório de um indivíduo obeso favorece o crescimento de uma microbiota patogênica, promovendo um desequilíbrio que penaliza as espécies de simbioses.^{5,6}

O papel que as bactérias intestinais exercem na saúde e na doença do hospedeiro tem vindo a ganhar destaque entre as pesquisas, com um número crescente de estudos da sua relação com os diversos órgãos do corpo humano. O sistema Nervoso Central (SNC) regula as funções gastrointestinais como: a motilidade intestinal, secreção de mucina, produção hormonal e citocinas pelas células imunológicas na mucosa intestinal. O Sistema Nervoso Entérico (SNE), derivado da crista neural, tem grande influência na modulação do SNC, junto com a microbiota intestinal. No lúmen intestinal há um local de intensa interação entre bactérias, células imunitárias e plexo neuronal, na qual libera sinais para uma resposta imunológica.⁷⁻⁹

O cérebro e o intestino formam um eixo de comunicação, o qual exerce grande impacto no diálogo entre eixo-cérebro-intestino-obesidade e esta conexão entre os mesmos leva ao organismo uma forma de trabalho coletivo e isso ocorre devido às mensagens que os neurônios enviam para cada parte do corpo, neurônios estes presentes no intestino e no cérebro. Devido a essa conexão, processos metabólicos são realizados como uma máquina com suas engrenagens, sem interrupções.¹⁰

É através desses processos que ocorre o desenvolvimento de, por exemplo, patologias como obesidade, por isso a conexão tão grande entre o cérebro e intestino diante da mesma. O indivíduo que possui um intestino e sua microbiota saudável tem uma tendência mínima de desenvolver qualquer tipo de patologia, o cuidado com seu corpo deve partir de dentro pra fora.¹¹

De forma abrangente, fatores ligados ao estilo de vida atual, como: uso de antibióticos, excesso de higiene, padrão alimentar inadequado, xenobióticos, o contato com microrganismos patogênicos associados a associados a fatores genéticos, promovem alterações no microbioma humano, trazendo consigo um quadro de disbiose intestinal e abrindo brechas para o desenvolvimento de doenças metabólicas entre as quais a obesidade. Uma alimentação adequada e baseada em cuidados com a saúde traz resultados benéficos para os componentes do organismo e com uma melhora na qualidade de vida das pessoas.¹⁵

Sendo assim, baseado em todas as evidências citadas na literatura sobre a conexão x intestino-cérebro e obesidade, o presente estudo de revisão objetivou apresentar e ressaltar a relação do eixo de comunicação existente entre a microbiota intestinal e o cérebro no desenvolvimento de doenças metabólicas, como a obesidade.

MÉTODOS

Este estudo se trata de uma revisão bibliográfica e análise crítica de trabalhos pesquisados eletronicamente por meio do banco de dados Scielo (Scientific Electronic Library Online), Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Bireme (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde), Lilacs (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), livros e dissertações. Foram selecionados trabalhos da literatura médica inglesa e portuguesa, publicados no período de 2010 a 2020. Os trabalhos foram selecionados e avaliados determinando os critérios de inclusão e exclusão dos estudos.

Os descritores de busca dos trabalhos científicos foram: microbiota, obesity, nutrition, saúde e comportamento.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal pode ser dividida em quatro filos principais: *filos Firmicutes*, *filos Bacteroidetes*, *filos Proteobactérias* e *Actinobactérias*, sendo que mais de 90% da microbiota é representada pelos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*. A relação entre o hospedeiro e a microbiota intestinal é chamada de simbiose.^{15,16}

A microbiota intestinal é formada desde o nascimento e sofre influência do tipo de parto e da alimentação até os dois anos de vida. A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na homeostase energética do corpo humano. Devido a sua contribuição na absorção e produção de vitaminas e alguns minerais, ela também afeta o humor e o comportamento de maneiras diferentes pela estimulação do nervo vago e outros mecanismos como a ativação e produção de metabólitos microbianos.^{6,7} Comportamentos semelhantes à depressão e ansiedade, em essência, afetam a ingestão de alimentos.⁸

Além disso, a composição da flora intestinal também pode ser alterada por vários outros fatores, como antibióticos, alimentos processados, adoçantes, estresse e até modo de nascimento. Esses fatores têm um impacto negativo na microbiota intestinal, levando a distúrbios ecológicos e, finalmente, afetando a fisiologia e o metabolismo do hospedeiro.⁴

Na maioria dos países, a prevalência de obesidade na população mundial está aumentando. Ao mesmo tempo, a prevalência de distúrbios metabólicos, incluindo

doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, também está aumentando. Porém, em relação à obesidade e ao declínio cognitivo, há menos relatos sobre a relação. Além da demência e da doença de Alzheimer, a obesidade também está relacionada ao risco de comprometimento cognitivo leve, que se manifesta como memória de curto prazo e déficits de função executiva.¹⁰

Certos hábitos e fatores da dieta, como comer muitos alimentos ricos em açúcares, carboidratos ou gorduras hidrogenadas, seu estilo de vida ou o uso contínuo de medicamentos costumam prejudicar as bactérias intestinais, inibir a produção de ácidos graxos de cadeia curta e interferirem na comunicação entre o intestino e o cérebro.¹⁴

As bactérias intestinais são cada vez mais chamadas de reguladoras da fisiologia e fisiopatologia do hospedeiro e, inegavelmente, desempenham um papel na saúde e na doença.¹⁵ Mudanças na composição da microbiota intestinal ocorrem em doenças que envolvem distúrbios metabólicos, como obesidade, diabetes e distúrbios de consumo, bem como distúrbios neuropsiquiátricos relacionados ao estresse, incluindo depressão e ansiedade. Essas doenças também são caracterizadas por mudanças no comportamento alimentar.⁸

O microbioma humano inclui bactérias, fungos, arqueias, protozoários e vírus, eles são comparados com os contidos no genoma humano, porém, o número é ainda maior. As enzimas produzidas nos intestinos quebram os carboidratos, mas não conseguem quebrar os carboidratos complexos, como insulina, amido resistente e celulose. Portanto, esses carboidratos passam pelo processo de fermentação das bactérias intestinais para obter oligossacarídeos e monossacarídeos.¹⁰

Notou-se que os padrões de dieta têm grande potencial para regular a microbiota intestinal. O trato gastrointestinal (TGI) contém pelo menos 1.014 bactérias, a maior densidade no intestino grosso e o número de genes (microbioma intestinal) é superior ao DNA humano (150 a 500 vezes). A composição da microbiota TGI é moldada por centenas de fatores, incluindo a genética do hospedeiro, modo de entrega, sexo e idade, entre outros diversos fatores extremamente importantes.¹⁵

As bactérias residentes da microbiota intestinal são responsáveis pela produção de ácidos graxos de cadeia curta (SFCAs) e pelo processo de fermentação dos carboidratos não digeríveis, como os oligossacarídeos da parede celular dos vegetais. Os SFACs são: propionato, butirato e acetato, que irão contribuir no equilíbrio deste microbioma. Um desequilíbrio entre o hospedeiro e o microbioma intestinal está

envolvido na fisiopatologia de várias doenças, como: doenças cardiovasculares, diabetes tipo II, doenças autoimune, reações alérgicas, dislipidemias, depressão, ansiedade e obesidade.¹⁷

Os SFAs possuem diversas funções como: participam diretamente do metabolismo energético, entre eles o processo de lipogêneses, modulação do sistema imunológico e produção de hormônios intestinais, e atuam diretamente na produção dos neurotransmissores dopamina, serotonina e GABA (ácido gama-aminobutírico).¹⁷

A dopamina, serotonina, noradrenalina, óxido nítrico e neurotransmissor GABA, são os principais compostos gerados pelo lúmen do microbioma intestinal que atuam no sistema endócrino humano, gerando o que denominamos de sistema de endocrinologia microbiana. Esses neurotransmissores estão relacionados ao prazer e ao bem-estar. Além disso, as bactérias intestinais podem afetar diretamente o sistema nervoso central, regulando a via de sinalização endócrina do eixo microbiota-intestino-cérebro como o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e as vias de sinalização do peptídeo YY, ou ativando as vias de recompensa. sistema.¹⁰

Os SFCAs, para ativar suas funções dentro do intestino se ligam a receptores ligados à proteína G, dentre estes receptores destacamos o GPR41 e o GPR43, assim mantém o pH ácido do intestino, protege a mucosa do endotélio contra processos inflamatórios, produção de peptídeos YY (PYY), glucagon-like neuropeptídeos 1(GLP-1), este com função de regular a digestão e a função hepática para modulação do metabolismo de lipídeos e armazenamento indireto de ácidos graxos no fígado, além de regular o apetite do indivíduo.³

O butirato serve como alimento para as bactérias positivas do intestino e tem papel essencial na proteção da mucosa do endotélio contra os processos inflamatórios, diminuindo a permeabilidade intestinal.³ O acetato atua no metabolismo do colesterol e na lipogêneses (síntese de ácidos graxos e triglicerídeos). O propionato migra do intestino para o fígado e regula a gliconeogênese e atua na sinalização da saciedade por meios de receptores intestinais.³

A comunicação do sistema neuroendócrino com sistema nervoso entérico (SNE) e outras instâncias do sistema nervoso são resumidas na expressão eixo intestino-cérebro e exerce um papel fundamental no controle do apetite, estímulos na liberação da insulina e homeostase nutricional do corpo.¹⁵

Os hormônios intestinais circulantes influenciam a atividade do sistema nervoso de duas formas: diretamente pela penetração da barreira hematoencefálica, atuando no eixo do hipotálamo ou via receptores do nervo aferente.¹

A obesidade tem como uma das consequências a alteração do microbioma intestinal de forma recorrente, devido ao início da inflamação de baixo grau e aumento dos tônus do sistema endocanabinóide. Diante disso, a maior parte das pesquisas no campo da obesidade está focada no intestino e na microbiota, pois é onde a maioria das bactérias que povoam o corpo humano é encontrada.² Cerca de milhões de brasileiros adultos estão com sobrepeso e uma parcela destes é obeso. Um grande índice de mortes no país são por doenças crônicas relacionadas à obesidade.¹²

A obesidade caracteriza-se por um quadro de inflamação de baixo grau ou subclínica crônica que afeta a atividade da insulina, gerando uma desregulação da homeostase da glicose no corpo e este quadro está diretamente relacionado com uma alteração do microbioma intestinal-disbiose.¹²

As causas da obesidade são multifacetadas, incluindo interações complexas entre fatores genéticos e endócrinos e algumas condições ambientais não favoráveis à saúde, como hábitos alimentares inadequados e estilos de vida sedentários.¹¹ Os fatores genéticos também estão envolvidos no desenvolvimento da obesidade, como polimorfismos de massa gorda e gene relacionado à obesidade (FTO), que se expressam no hipotálamo e apresentam grande potencial para regular a ingestão alimentar, o metabolismo e o peso corporal.¹⁴

O microbioma de indivíduos obesos possui uma diferença na população bacteriana de indivíduos não obesos, sendo capaz de perceber uma diminuição na população de bacteroidetes, população de enzimas e grande deficiência na formação de ácidos graxos de cadeia curta.¹ Acredita-se que a microbiota intestinal esteja relacionada ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como a regulação do peso e obesidade.¹⁴

A condição de disbiose intestinal em indivíduos obesos tem grande índice de ocorrências, além da redução da expressão e da atividade das tight junctions e consequente aumento da permeabilidade intestinal ao lipopolissacarídeos (LPS), há uma diminuição na produção dos hormônios anorexígenos PYY e GLP-1 e aumento da inflamação hepática, muscular, tecido adiposo e do eixo-hipotálamo-hipófise. Estes fatores levam a instalação de um quadro de resistência à insulina.¹⁴

A resistência à insulina resulta da combinação de uma série de fatores, como a ingestão descontrolada de alimentos e a presença de infecções e de inflamação, com alterações dos tecidos que são sensíveis a insulina, como: o fígado, músculo, tecido adiposo e hipotálamo. ²

O hormônio intestinal GLP1 atua tanto no equilíbrio da glicose pela via pancreática, como no funcionamento de diversos órgãos, como estômago, fígado, coração e cérebro. Este hormônio promove a saciedade, neuroproteção e uma melhora na proliferação de células beta pancreáticas que regulam a síntese de insulina. OGLP1 também diminui a apoptose de células beta, um dos efeitos da síndrome metabólica. No fígado o GLP1 promove a diminuição da gliconeogênese, que é ativada com aumento do cortisol. No coração tem efeito cardioprotetor. ⁷

Associação existente entre a obesidade e a permeabilidade intestinal é representativa, assim podemos levar em consideração três possíveis fatores, nos quais levariam uma condição de Like Gut em indivíduos obesos: a disbiose de microbioma, o padrão alimentar e as deficiências nutricionais. O aumento da permeabilidade intestinal e o aumento das endotoxinas plasmáticas, desencadeiam respostas inflamatórias, levando o quadro de obesidade, resistência à insulina e alterações metabólicas, como: hipertensão e doença hepática gordurosa. ⁷

A intervenção dietética pode ser feita através do fornecimento de probióticos ao organismo, é uma das formas de regular e manter a saúde da microbiota. Probióticos são definidos como microrganismos vivos, quando administrado em quantidades suficientes acarreta efeitos benéficos para a saúde do hospedeiro. Os prebióticos também são vistos como carreadores no crescimento de bactérias benéficas do nosso endotélio, esses são considerados compostos não digeríveis que através de seu metabolismo promovem atividades intestinais que causam efeito fisiológico favorável para o hospedeiro. ¹³

A modulação da microbiota intestinal pode ser um potencial alvo terapêutico usado para tratar a obesidade e outras doenças metabólicas como diabetes. ¹³ Apesar do uso prebióticos e probióticos ser uma das estratégias de modulação mais comumente usadas melhorando os desequilíbrios metabólicos, outras estratégias incluindo outros ingredientes dietéticos como polifenóis e intervenções como cirurgia bariátrica também devem ser considerados para uma mudança de comportamento intestinal ser diagnosticada e levar ao indivíduo respostas favoráveis diante do tratamento desta patologia. ¹⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A conexão intestino e cérebro é muito mais complexa do que apenas comer demasiadamente, diante de tantas informações é perceptível que o funcionamento do corpo humano é realizado como uma engrenagem, à medida que um para ou tem um funcionamento debilitado o outro em efeito cascata e se prejudica. A obesidade é algo que interfere nesse funcionamento trazendo diversos danos e até mesmo desenvolvendo outras doenças associadas. A patologia deve ser analisada e tratada por uma equipe multidisciplinar buscando qualidade de vida para o indivíduo.

REFERÊNCIAS

1. Andrade VLA, et al. Obesidade e microbiota intestinal. Revista Médica de Minas Gerais [Internet]. 2014 Aug 13 [cited 2021 May 4];25(4):583-589. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/1875>.
2. Lage DLG, Brito GAP. A relação da microbiota intestinal com obesidade e resistência à insulina. Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento [Internet]. 2015 May 03 [cited 2021 May 20];31(6):31-34. Disponível em: <http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/189>.
3. Moraes ACF, Silva IT, Almeida-Pititto B, Ferreira SRG. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [Internet]. 2014 Jun 01 [cited 2021 May 20];58(4):317-327. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/SGBSN5QjMxhM68xg6sbgcfJ/?lang=pt>.
4. Pimentel GD, Mota JF, Oyama LM. Oxintomodulina e obesidade. Revista de Nutrição [Internet]. 2009 Oct 01 [cited 2021 May 20];22(5):727-737. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/R3DZr9XYNkWTvc5SNJd8JCp/?lang=pt>.
5. Efraim P, Alves AB, Jardim DCP. Revisão: Polifenóis em cacau e derivados: teores, fatores de variação e efeitos na saúde. Brazilian Journal of Food Technology [Internet]. 2011 Sep 12 [cited 2021 May 17];14(3):181-201. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjft/a/TZgKyJdNv3zC3fZFQQ4xG7z/abstract/?lang=pt>.
6. Mosca PRF, Silveira PP. Obesidade e o hipotálamo. Revista HCPA [Internet]. 2013 [cited 2021 May 17];33(4):248-256. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/158778>.
7. Geloneze B, Pareja JC. Mecanismos hormonais do controle de peso corporal e suas possíveis implicações para o tratamento da obesidade. Revista Einstein [Internet]. 2006 [cited 2021 May 28];4(1):18-22. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/>.
8. Kercher KKO, Garcia MCR. Correlação da disbiose intestinal e obesidade: uma revisão bibliográfica. Salão do Conhecimento [Internet]. 2016 Sep 15 [cited 2021 May 28];1(1):1-4. Disponível em: <https://www.publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/salaconhecimento/article/view/6553>.
9. Zhang X, Chen H, Val-Laillet D. Hypothesis paper: electroacupuncture targeting the gut–brain axis to modulate neurocognitive determinants of eating behavior—toward a proof of concept in the obese minipig model. Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity [Internet]. 2020 Feb 25 [cited 2021 May 28];26(1):61-74. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40519-020-00864-0>.
10. McDonald B, McCoy KD. Maternal microbiota in pregnancy and early life. Science [Internet]. 2019 Sep 6 [cited 2021 May 20];365(6457):984-985. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31488675/>.

11. Nota MHC, Vreeken D, Wiesmann M, Aarts EO, Hazebroek EJ, Kiliaan AJ. Obesity affects brain structure and function- rescue by bariatric surgery? *Journal Pre Proof* [Internet]. 2020 Jan [cited 2021 May 10];108(1):646-657. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794778/>.
12. Alm E, Arkin AP. Biological networks. *Current Opinion in Structural Biology* [Internet]. 2003 Apr [cited 2021 May 15];13(2):193-202. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12727512/>.
13. Forte N, Fernández-Rilo AC, Palomba L, Di Marzo V, Cristino L. Obesity Affects the Microbiota–Gut–Brain Axis and the Regulation Thereof by Endocannabinoids and Related Mediators. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2020 [cited 2021 May 12];21(5):1-25. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/5/1554>.
14. Santos JG. Obesidade, microbiota intestinal e intervenções dietéticas: uma revisão sistemática [Trabalho de Conclusão de Curso on the Internet]. [place unknown]: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016 [cited 2021 May 20]. 61 p. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/200102/001012424.pdf>.
15. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Seminars in Immunopathology* [Internet]. 2015 [cited 2021 May 20];37(1):47-55. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25420450/>.
16. Lazar V, et al. Gut Microbiota, Host Organism, and Diet Trialogue in Diabetes and Obesity. *Frontiers in Nutrition* [Internet]. 2019 [cited 2021 May 20];6(1):1-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30931309/>.
17. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. 2016 [cited 2021 May 5];16(1):341-352. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri.2016.42>.
18. Ooi SL, Correa D, Pak SC. Probiotics, prebiotics, and low FODMAP diet for irritable bowel syndrome - What is the current evidence?. *Complementary Theraphis in Medicine* [Internet]. 2019 [cited 2021 May 14];43(1):73-80. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30935559/>.