

## Leaky gut – terapêutica e tratamento da síndrome do intestino permeável: uma revisão bibliográfica

Leaky gut – therapeutic and treatment of leaky intestine syndrome: a bibliographic review

Intestino permeável – terapêutica y tratamiento del síndrome del intestino permeável: una revisión bibliográfica

Recebido: 30/11/2022 | Revisado: 07/12/2022 | Aceitado: 08/12/2022 | Publicado: 16/12/2022

**Heitor Humberto Silva Nascimento**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9447-1916>

Faculdade Morgana Potrich, Brasil

E-mail: [heitor\\_humberto@hotmail.com](mailto:heitor_humberto@hotmail.com)

**Victor Henrique Lima de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2863-1763>

Faculdade Morgana Potrich, Brasil

E-mail: [vhenrique16@hotmail.com](mailto:vhenrique16@hotmail.com)

**Eurípedes Barsanulfo Borges dos Reis**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-4222>

Faculdade Morgana Potrich, Brasil

E-mail: [euripedesborges@fampfaculdade.com.br](mailto:euripedesborges@fampfaculdade.com.br)

**Danila Malheiros Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6082-9983>

Faculdade Morgana Potrich, Brasil

E-mail: [danilasouza@fampfaculdade.com.br](mailto:danilasouza@fampfaculdade.com.br)

**Maurício Barbosa Ferreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1054-6798>

Faculdade Morgana Potrich, Brasil

E-mail: [mauricioferreira@hotmail.com](mailto:mauricioferreira@hotmail.com)

### Resumo

Leaky gut, a síndrome do intestino permeável, trata-se de uma doença que se caracteriza pelo afrouxamento das “TJ” (junções apertadas), responsáveis por manter um equilíbrio da permeabilidade intestinal; logo, quando há esse afrouxamento, é observada uma hiperpermeabilidade, aumentando a passagem de radicais livres, citocinas pró inflamatórias e outras substâncias para a circulação sanguínea, gerando prejuízos para o funcionamento de outros órgãos e sistemas. Objetiva-se expor possíveis terapêuticas e tratamentos para a Leaky gut. Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa. Foram consultados o banco de dados Norte-Americano (PUBMED), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Mendeley, Clinical Trials, *Science Direct*, dentre outras plataformas. Como critério de inclusão/exclusão, foram artigos compreendidos entre 2012 e 2022. Quando falamos em Leaky gut, apesar de termos poucas informações e pesquisas na área, encontramos artigos e dados pertinentes ao falarmos do tratamento da mesma; dentre os possíveis tratamentos e terapêuticas da síndrome do intestino permeável podemos citar alguns fármacos como a lubiprostona, o metotrexato, e outros, além de terapias baseadas em plantas medicinais como a *Flos lonicera thymb*, terapias baseadas em suplementos como a glutamina e a arginina, e também os probióticos. Estudos mostram que existem medicamentos, plantas medicinais, terapias suplementares e probióticas eficazes no tratamento da síndrome do intestino permeável (leaky gut); apesar de ser uma síndrome nova e de estudos recentes, além de profissionais e tratamentos especializados na área são escassos, o que evidencia ser necessárias mais pesquisas fidedignas do que as existentes atualmente.

**Palavras-chave:** Leaky gut; Tratamento; Terapia; Dieta.

### Abstract

Leaky gut, the leaky gut syndrome, is a disease that is characterized by the loosening of the "TJ" (tight joints), responsible for maintaining a balance of intestinal permeability, so when there is this loosening, a hyperpermeability, increasing the passage of free radicals, pro-inflammatory cytokines and other substances into the bloodstream, causing damage to the functioning of other organs and systems. The objective is search for possible therapies and treatments for Leaky gut. This is a narrative review of the literature. The North American database (PUBMED), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Mendeley, Clinical Trials, Science Direct, among other platforms, were consulted. As inclusion/exclusion criteria, articles were included between 2012 and 2022. When we talk about Leaky gut, despite having little information and research in the area, we found relevant articles and data when talking about its treatment; among the possible treatments and therapies for leaky gut syndrome we can mention some drugs such as

lubiprostone, methotrexate, and others, as well as therapies based on medicinal plants such as *Flos lonicera thunb*, therapies based on supplements such as glutamine and arginine, and also probiotics. Studies show that there are medicines, medicinal plants, supplementary and probiotic therapies that are effective in the treatment of leaky gut syndrome, despite being a new syndrome and recent studies, in addition to professionals and specialized treatments in the area are scarce, which shows that more reliable research is needed than currently available.

**Keywords:** Leaky gut; Treatment; Therapy; Diet.

### Resumen

El intestino permeable, el síndrome del intestino permeable, es una enfermedad que se caracteriza por el aflojamiento de las "TJ" (articulaciones apretadas), encargadas de mantener un equilibrio de la permeabilidad intestinal, por lo que cuando se presenta este aflojamiento, se produce una hiperpermeabilidad, aumentando la paso de radicales libres, citocinas proinflamatorias y otras sustancias al torrente sanguíneo, causando daños en el funcionamiento de otros órganos y sistemas. Búsqueda de posibles terapias y tratamientos para el Leaky gut. Se trata de una revisión narrativa de la literatura. Se consultaron la base de datos norteamericana (PUBMED), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Mendeley, Clinical Trials, Science Direct, entre otras plataformas. Como criterios de inclusión/exclusión se incluyeron artículos entre 2012 y 2022. Cuando hablamos de Leaky gut, a pesar de tener poca información e investigación en el área, encontramos artículos y datos relevantes al hablar de su tratamiento; entre los posibles tratamientos y terapias para el síndrome del intestino permeable podemos mencionar algunos fármacos como lubiprostone, metotrexato, entre otros, así como terapias a base de plantas medicinales como *Flos lonicera thunb*, terapias a base de suplementos como glutamina y arginina, y también probióticos. Los estudios demuestran que existen medicamentos, plantas medicinales, terapias complementarias y probióticas que son eficaces en el tratamiento del síndrome del intestino permeable, a pesar de ser un síndrome nuevo y son escasos los estudios recientes, además de los profesionales y tratamientos especializados en el área, que muestra que se necesita una investigación más confiable que la disponible actualmente.

**Palabras clave:** Intestino permeable; Tratamiento; Terapia; Dieta.

## 1. Introdução

Leaky Gut é uma síndrome conhecida como intestino vazado ou “tripa rala”, caracterizado pelo aumento da permeabilidade intestinal, frequentemente associada a casos de disbiose. Essa abertura de “poros” no intestino facilita a passagem de componentes indesejados diretamente para a circulação sanguínea, através da barreira mucosa do órgão. Como consequência, há um aumento da produção de radicais livres e citocinas pró-inflamatórias, prejudicando o funcionamento de outros sistemas – cardíaco, hormonal, linfático, etc. –, desencadeando alterações no metabolismo – diabetes, síndrome metabólica e obesidade – do portador da doença. Esta síndrome é geralmente causada pela disfunção das tight junctions (TJ, junções apertadas); devido à ação de vários fatores, como, por exemplo a zonulina – proteína que regula a permeabilidade intestinal através da modulação das TJ – na parede do intestino, fazendo com que as TJ se abram e permitam que partículas maiores atravessem a parede intestinal (Pereira & Gouveia, 2019; Levy *et al.*, 2017).

A permeação destas “substâncias estranhas” no conteúdo luminal através da barreira epitelial, resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias que promovem ainda mais o aumento da permeabilidade. A microbiota desequilibrada, assim como a gliadina - uma proteína constituinte do glúten – podem ser considerados outros fatores agressores em indivíduos geneticamente propensos à doença, pois tem potencial para incitar a liberação de zonulina no intestino (Johnson & Foster, 2018; Binienda *et al.*, 2020).

Com o passar do tempo, a globalização e a inserção de determinados hábitos alimentares no cotidiano populacional, principalmente de países industrializados e ocidentalizados, nota-se uma exacerbação de determinadas patologias, principalmente as relacionadas ao aumento da permeabilidade intestinal. É inegável que uma alimentação equilibrada e adequada é um dos principais fatores para se manter uma boa saúde intestinal, além de agir preventivamente contra doenças. A presença de alimentos ricos em fibras prebióticas e a restrição de glúten, laticínios, açúcares, alimentos industrializados e processados (dieta de fast-food) são fatores importantes para podermos evitar a ocorrência de Leaky Gut (Nagpal & Yadav, 2017; Camilleri, 2019; Levy *et al.*, 2017).

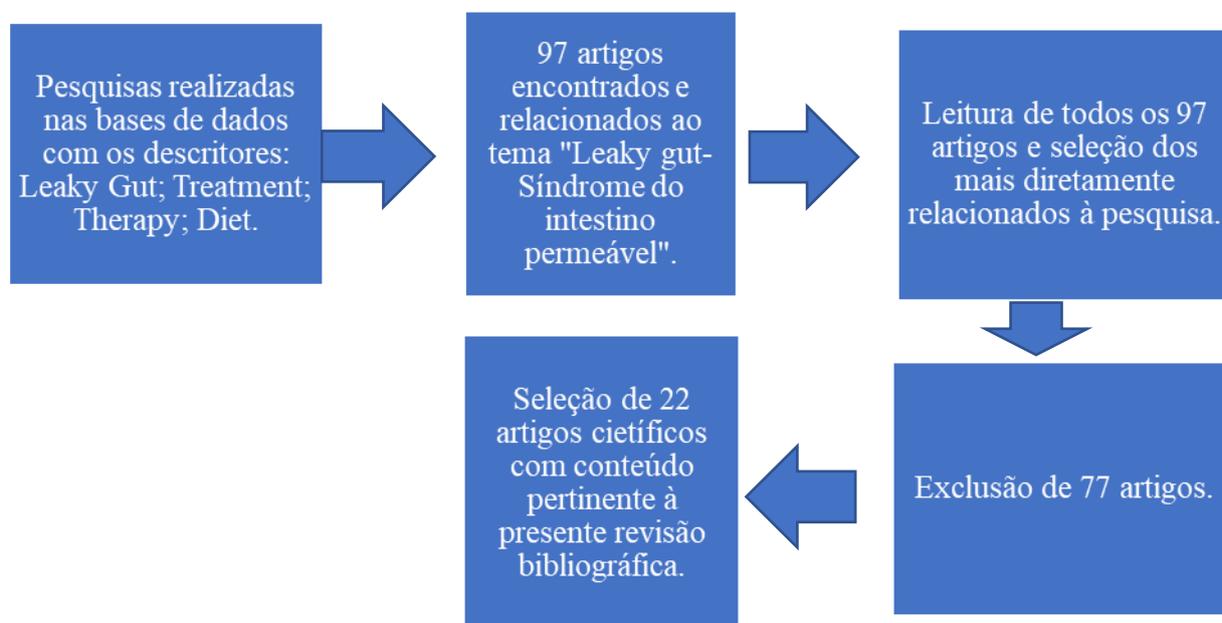
Considerando que a síndrome do intestino permeável (leaky gut) se trata de uma doença diretamente relacionada a outras comorbidades e determinados hábitos alimentares, a presente revisão visa apresentar opções terapêuticas para o tratamento desta; como terapias baseadas em alterações dietéticas, terapias medicamentosas, baseadas em fitoterápicos, utilização de probióticos e prebióticos, além de suplementos alimentares, que têm se mostrado eficazes quando o assunto é leaky gut.

## 2. Metodologia

Este artigo é uma revisão bibliográfica narrativa (França, Matta & Alves; Elias et al., 2012) onde foram selecionados artigos pertinentes relacionados ao tema: Leaky Gut – síndrome do intestino permeável e realizada análise de conteúdo (Bardin, 2011). Foi realizada uma busca nos banco de dados Norte-Americanos (PUBMED), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Mendeley, Clinical Trials, *Science Direct*, dentre outras plataformas pertinentes. Utilizando-se como descritores as palavras “Leaky Gut”, “treatment”, “therapy” e “diet”.

A partir dos descritores supracitados foi utilizado como critério de inclusão apenas artigos compreendidos do ano de 2012 até o ano de 2022, onde foi obtido um total de 97 artigos com temas relacionados à síndrome do intestino permeável; após leitura e seleção (de acordo com a Figura 1), foram excluídos 77 artigos científicos com conteúdo menos relevante à pesquisa, e chegou-se a um total de 22 artigos pertinentes disponíveis na íntegra e na língua inglesa, incluindo artigos de revisão e artigos originais (contidos no Quadro 1) além de livros disponíveis na biblioteca da Faculdade Morgana Potrich – FAMP e na Web. Foram excluídos artigos que não trouxeram informações pertinentes sobre Leaky Gut – síndrome do intestino permeável e dados quantitativos ou qualitativos desatualizados e aqueles que estiverem duplicados.

**Figura 1** – Fluxograma de representação do processo de seleção dos artigos elegíveis.



Fonte: Autores.

**Quadro 1** – Artigos selecionados e que compõe o “corpus da pesquisa”.

Why does the microbiome affect behaviour?
Zonulin-dependent intestinal permeability in children diagnosed with mental disorders: a systematic review and meta-analysis.
Bacterial translocation from the gut to the distant organs: an overview.
Intestinal permeability, inflammation and the role of nutrients.
Leaky gut, leaky brain?
Inflammatory bowel disease and celiac disease: overlaps and differences.
Dietary carbohydrates and lipids in the pathogenesis of leaky gut syndrome: an overview.
Small intestinal bacterial overgrowth in children: a state-of-the-art review.
Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans.
Modulação intestinal: fundamentos e estratégias práticas.
Role of the gut microbiota in nutrition and health.
Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases.
Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases.
Dysbiosis and the immune system.
Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism.
Microbial modulation of cardiovascular disease.
Lubiprostone improves intestinal permeability in humans, a novel therapy for the leaky gut: a prospective randomized pilot study in healthy volunteers.
Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: pathogenesis, clinical evaluation, and therapy of leaky gut.
The role of the microbiota–gut–brain axis and antibiotics in als and neurodegenerative diseases.
A human-origin probiotic cocktail ameliorates aging-related leaky gut and inflammation via modulating the microbiota/taurine/tight junction axis.
The interrelationships between intestinal permeability and phlegm syndrome and therapeutic potential of some medicinal herbs.
Preventing bacterial translocation in patients with leaky gut syndrome: nutrition and pharmacological treatment options.

Fonte: Autores.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 Terapêutica alimentar

Uma dieta rica em fibras é fator protetor contra a proliferação de bactérias degradadoras de muco, como a *Akkermansia muciniphila* e *Bacteroides caccae*. A espessura do muco e a funcionalidade da barreira intestinal prejudicada mostram-se fatores predisponentes para a proliferação ou não de determinados patógenos causadores de colite. Uma dieta rica em gordura saturada mostrou também uma importante diminuição de *Lactobacillus* e aumento de *Oscillibacter*, sendo essas alterações ligadas ao aumento significativo da permeabilidade no cólon proximal, evidenciando a importância de uma boa alimentação na terapêutica da leaky gut (Obrenovich, 2018; Asbjornsdottir *et al.*, 2020).

Dentre os alimentos essenciais ao manter uma boa integridade intestinal podemos citar também os ácidos graxos de cadeia curta, onde além das fibras prebióticas, os carboidratos complexos exercem papel essencial quando falamos de inflamação e de permeabilidade da barreira intestinal. Estudos nos mostram que um aumento significativo na ingestão de alimentos processados, enlatados, ricos em gordura e açúcares afetam diretamente a função da microbiota intestinal; devendo estes alimentos serem eliminados ou pelo menos evitados na dieta de um portador de leaky gut, tendo em vista a ação de algumas bactérias comensais presentes na microbiota deste paciente. (Valdes *et al.*, 2018; Fasano, 2012)

Bactérias do tipo *Akkermansia muciniphila*, que na ausência da ingestão de fibras alimentares e alta ingestão de alimentos processados e ricos em gordura, utilizam os glicanos do muco do hospedeiro como fonte de nutrientes para a sua sobrevivência; ocasionando alterações na barreira mucosa do cólon e posterior desenvolvimento de colite, gerada por diversos

patógenos conhecidos, como o *Citrobacter rodentium*. Além disso, novas terapias têm sido testadas onde se foca na engenharia de grãos sem glúten, gerando um bloqueio no receptor epitelial de zonulina e inibe a apresentação de peptídeos de glúten por antagonistas HLA-DQ2, o que consequentemente diminuirá a permeabilidade intestinal. (Brown & Hazen, 2018; Asbjornsdottir *et al.*, 2020).

### 3.2 Terapêutica farmacológica

Ao se falar em terapêutica medicamentosa podemos citar um fármaco conhecido como lubiprostona, que em pesquisas recentes realizadas em humanos, se mostrou eficaz no tratamento de leaky gut e na diminuição da permeabilidade intestinal. Nos estudos relacionados à lubiprostona realizados pela instituição Universidade de Yokohama, no Japão, foram utilizados AINE's em um grupo de 28 pacientes por longo período visando promover uma permeabilidade intestinal aumentada em todos. Em seguida foi realizada uma fragmentação em dois grupos de 14 pacientes e em um dos grupos foi administrado placebo e no outro grupo, foram administradas doses de lubiprostona. Após o tratamento com esse fármaco foram consumidas por estes, doses de uma solução glicosada com 10 gramas de lactulose e 5 gramas de manitol acompanhados de 400 mL de água; e em seguida foram realizados exames laboratoriais com amostras de urina de todos visando dosar a razão lactulose/manitol (LMR) presente em sua urina. Observou-se que o grupo que consumiu o fármaco supracitado visando reduzir a permeabilidade intestinal, apresentou níveis consideravelmente menores de LMR em suas amostras de urina, mostrando assim que a lubiprostona é um fármaco potencialmente eficaz no tratamento da leaky gut, síndrome do intestino permeável (Kato *et al.*, 2017).

Além do fármaco supracitado podemos notar também certa eficácia através da utilização de alguns imunossuppressores convencionais, como a azatioprina, o metotrexato e a mercaptopurina, além da indicação da utilização de infliximab e adalimumabe no tratamento de alguns distúrbios responsáveis pelo aumento da permeabilidade intestinal (Pascual *et al.*, 2014).

### 3.3 Terapêutica com plantas medicinais

*Flos Lonicera Thunb* é uma planta originária do leste da Ásia com suas propriedades medicinais extraídas por água fervida há muito tempo, fazendo parte da medicina oriental. Propriedades desta planta foram relatadas no alívio da obesidade, sendo uma doença inflamatória crônica, que promove alterações na função da barreira intestinal, levando a um aumento na permeabilidade do órgão. O tratamento com *Flos Lonicera* inibiu a expressão de genes de citocinas inflamatórias ZO-1 (zonulina), claudin-1, mostrando-se eficiente no tratamento da permeabilidade intestinal (Junghyun *et al.*, 2021).

Além disso, a *Cudranea Tricuspidata*, tem se que através de estudos com a extração de seus extratos, demonstrou aumentar a integridade da barreira intestinal, regulando negativamente a expressão da quinase da cadeia leve da miosina e promovendo a distribuição dinâmica das TJ (Tremaroli & Bäckhed, 2012).

A partir dos supracitados temos também a berberina, um dos componentes primários do rizoma de *Coptidis*, um alcaloide isoquinolínico de ocorrência natural que é comumente utilizado no tratamento da diarreia, gastroenterite e colite. A berberina é responsável por inibir a ruptura da barreira epitelial intestinal induzida por citocinas pró-inflamatórias como IFN- $\gamma$  e TNF- $\gamma$  (Junghyun *et al.*, 2021).

### 3.4 Terapêutica suplementar

Quando falamos em terapêutica suplementar, vale ressaltar que certos ácidos graxos (propionato, acetato, butirato, ômega-3 e ácido linoleico conjugado), aminoácidos (glutamina, arginina, triptofano e citrulina) e oligoelementos, importantes ao manter a integridade das barreiras intestinais, quando suplementados a modelos experimentais de doenças intestinais,

mostram-se eficazes ao reduzir a inflamação e restaurar a permeabilidade da mucosa; tendo o butirato e o zinco apresentado resultados mais eficazes, onde o primeiro promove uma maior expressão das células produtoras de muco e uma maior contiguidade das tight junctions (TJ) e o segundo sendo responsável por uma maior taxa de renovação celular e de ação dos sistemas de reparo (Michielan & D'inca, 2015).

Dentre os aminoácidos supracitados, que merece um destaque especial é a glutamina, que se faz essencial, se não, o mais importante dos aminoácidos quando falamos ao nível de importância para o pleno funcionamento dos enterócitos e das células imunes. Além disso, estudos in-vitro nos mostram que a glutamina se faz responsável pela redução da produção de interleucinas 6 e 8, que têm atividade pró-inflamatória, além de aumentar os níveis de interleucina 10, que tem atividade anti-inflamatória, nos linfócitos T e B, além das células epiteliais e ainda exerce importante papel quando falamos em homeostase da mucosa intestinal (Farré *et al.*, 2020).

Podemos citar também a arginina, que, atualmente, apresenta um crescente corpo de evidências que apoia seus efeitos benéficos na função do sistema gastrointestinal. Estudos in vivo e in vitro reforçam a teoria de que a arginina aumenta a integridade da barreira intestinal, aumentando a expressão das TJ. Além disso, existem também evidências de que a suplementação com arginina aumenta a concentração luminal de imunoglobulina secretora (SigA) responsável pela defesa contra patobiontes e supercrescimento bacteriano, fatores importantes quando falamos em ocorrência de leaky gut (Sturgeon & Fasano, 2016).

### 3.5 Terapêutica baseada em probióticos

Os probióticos são grandes aliados no tratamento de Leaky Gut, visto que os mesmos exercem efeitos de grande relevância, como modulação da composição e atividade da microbiota nativa, melhora funcional da barreira epitelial do intestino, imunomodulação, melhora de respostas metabólicas sistêmicas, dentre outros; dessa forma a terapia probiótica mantém a microbiota intestinal organizada e reduz comorbidades associadas, como o intestino permeável e a inflamações do órgão (Obrenovich *et al.*, 2020; Nagpal & Yadav, 2017).

Também são responsáveis por prevenção e tratamento de diarreia, onde os mesmos reduzem a duração e a gravidade de diarreias infecciosas em pacientes pediátricos, além de serem responsáveis por prevenção de diarreias associadas à antibioticoterapia e *Clostridium difficile*; além de também exercerem função importante na eliminação de *Helicobacter pylori* em pacientes que não respondem aos tratamentos com antibióticos isolados, doença de Crohn, síndrome do intestino irritável, enterocolite necrosante e distúrbios onde ocorre uma absorção prejudicada de lactose. (Rodriguez *et al.*, 2019).

Enquanto alguns relatórios mostram que os probióticos atuam principalmente nas células imunes para suprimir a inflamação e melhorar as barreiras intestinais, outros mostram que os probióticos aumentam principalmente as barreiras intestinais, o que, ajuda a suprimir a inflamação. Determinar se as interações probióticos microbiota melhoram principalmente a permeabilidade intestinal ou as células imunes não apenas abrirá o caminho para entender os mecanismos, mas também fornecerá oportunidades para melhorar ainda mais seu potencial terapêutico. Além disso, os probióticos modulam principalmente a microbiota intestinal, que produz uma série de metabólitos; encontrar novos metabólitos microbianos pode abrir caminhos para desenvolvê-los como terapia de pequenas moléculas para melhorar o intestino permeável e a inflamação intestinal. (Ahmadi, Kavanagh & Yadav, 2020).

A influência positiva dos probióticos na prevenção da síndrome do intestino permeável foi observada também em estudos clínicos em pacientes com HIV, nos quais a enteropatia ocasionada pelo HIV normalmente resulta em leaky gut. O pré-tratamento com Bifidobacteria e Lactobacillus atenuou a enteropatia do HIV e preveniu também a translocação bacteriana, mas resultados estatisticamente significantes foram observados particularmente no grupo pré-tratado simultaneamente com probióticos e prebióticos (Twardowska *et al.*, 2022).

#### 4. Conclusão

É escasso o número de profissionais especializados e estudos embasados no tratamento de Leaky Gut. Dessa forma, é necessário que novos estudos sobre esta síndrome sejam feitos, para que se compreenda melhor seu mecanismo no corpo do ser humano e assim desenvolver uma melhor compreensão sobre as terapias e suas utilizações. Logo, utilizando pesquisas e investigações, será possível expandir os conhecimentos terapêuticos dos profissionais da área, e dessa forma, buscar o bem-estar, melhora da expectativa e qualidade de vida para os usuários dos serviços de saúde.

Apesar de diversos medicamentos, probióticos, suplementos e plantas medicinais demonstrarem eficácia na propedêutica da leaky gut, as alternativas utilizadas como tratamento, podem não promover todos os benefícios esperados; sendo necessária uma abordagem de múltiplas disciplinas e tratamentos alternativos, com o objetivo modular a microbiota intestinal, a fim de diminuir os sintomas ou controlá-los.

Dessa maneira, os tratamentos apresentados pelo estudo devem ser individualizados em cada situação por um profissional qualificado, habituado à utilização das técnicas e materiais, realizando assim um planejamento terapêutico específico para cada paciente de acordo com seus sintomas.

Baseado na baixa quantidade de informações e artigos científicos que tragam informações pertinentes no que tange ao tema “Leaky gut, síndrome do intestino permeável”, sugere-se que esta seja uma área da saúde humana que seja cada vez mais pesquisada e estudada, tendo em vista sua grande relevância. Em trabalhos futuros, é importante que se busque mais sobre a relação de leaky gut com outras síndromes e sistemas do corpo humano, além de ser de maior importância a busca por medidas profiláticas do que pelo próprio tratamento após a instalação da síndrome do intestino permeável.

#### Referências

- Ahmadi S., Kavanagh K., Yadav H. (2020). A human-origin probiotic cocktail ameliorates aging-related leaky gut and inflammation via modulating the microbiota/taurine/tight junction axis. *JCI insight*, 5 (9), e132055. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.132055>
- Asbjornsdottir, B., Snorraddottir, H., Andresdottir, E., Fasano, A., Lauth, B., Gudmundsson, L. S., & Birgisdottir, B. E. (2020). Zonulin-Dependent Intestinal Permeability in Children Diagnosed with Mental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 12(7), 1982. <https://doi.org/10.3390/nu12071982>
- Avelar Rodriguez, D., Ryan, P. M., Toro Monjaraz, E. M., Ramirez Mayans, J. A., & Quigley, E. M. (2019). Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Children: A State-Of-The-Art Review. *Frontiers in Pediatrics*, 7. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00363>
- Binienda, A., Twardowska, A., Makaro, A., & Salaga, M. (2020). Dietary Carbohydrates and Lipids in the Pathogenesis of Leaky Gut Syndrome: An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8368. <https://doi.org/10.3390/ijms21218368>
- Brown, J. M., & Hazen, S. L. (2018). Microbial modulation of cardiovascular disease. *Nature Reviews Microbiology*, 16(3), 171–181. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.149>
- Camilleri, M. (2019). Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*, 68(8), 1516–1526. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318427>
- Farré, R., Fiorani, M., Abdu Rahiman, S., & Matteoli, G. (2020). Intestinal Permeability, Inflammation and the Role of Nutrients. *Nutrients*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/nu12041185>
- Fasano, A. (2012). Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1258(1), 25–33. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x>
- Jhungyun P., Choi T., Kang K., Choi S. (2021). The interrelationships between intestinal permeability and phlegm syndrome and therapeutic potential of some medicinal herbs. *Biomolecules*, 11(2), 284. <https://doi.org/10.3390/biom11020284>
- Johnson, K. V.-A., & Foster, K. R. (2018). Why does the microbiome affect behaviour? *Nature Reviews Microbiology*, 16(10), 647–655. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0014-3>
- Kato, T., Honda, Y., Kurita, Y., Iwasaki, A., Sato, T., Kessoku, T., Uchiyama, S., Ogawa, Y., Ohkubo, H., Higurashi, T., Yamanaka, T., Usuda, H., Wada, K., & Nakajima, A. (2017). Lubiprostone improves intestinal permeability in humans, a novel therapy for the leaky gut: A prospective randomized pilot study in healthy volunteers. *PLOS ONE*, 12(4), e0175626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175626>
- Levy, M., Kolodziejczyk, A. A., Thaïss, C. A., & Elinav, E. (2017). Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 17(4), 219–232. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.7>

- Michielan, A., & D'Inca, R. (2015). Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators of Inflammation*, 2015, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2015/628157>
- Nagpal, R., & Yadav, H. (2017). Bacterial Translocation from the Gut to the Distant Organs: An Overview. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 71(1), 11–16. <https://doi.org/10.1159/000479918>
- Obrenovich, M. (2018). Leaky Gut, Leaky Brain? *Microorganisms*, 6(4), 107. <https://doi.org/10.3390/microorganisms6040107>
- Obrenovich, M., Jaworski, H., Tadimalla, T., Mistry, A., Sykes, L., Perry, G., & Bonomo, R. (2020). The Role of the Microbiota–Gut–Brain Axis and Antibiotics in ALS and Neurodegenerative Diseases. *Microorganisms*, 8(5), 784. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050784>
- Pascual, V. (2014). Inflammatory bowel disease and celiac disease: Overlaps and differences. *World Journal of Gastroenterology*, 20(17), 4846. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i17.4846>
- Pereira, M.; Gouveia, F. *Modulação intestinal: fundamentos e estratégias práticas*. Editora trato, ed.1, 2019.
- Sturgeon, C., & Fasano, A. (2016). Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*, 4(4), e1251384. <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384>
- Tremaroli, V., & Bäckhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489(7415), 242–249. <https://doi.org/10.1038/nature11552>
- Twardowska, A., Makaro, A., Binienda, A., Fichna, J., & Salaga, M. (2022). Preventing Bacterial Translocation in Patients with Leaky Gut Syndrome: Nutrition and Pharmacological Treatment Options. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 3204. <https://doi.org/10.3390/ijms23063204>
- Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the Gut Microbiota in Nutrition and Health. *BMJ*, 361(361), k2179. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>