



INTERAÇÃO ENTRE O EIXO CÉREBRO-INTESTINO E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Palavras-Chave: Doença Inflamatória Intestinal; Doença de Crohn; Eixo cérebro-intestino; Doenças Neurológicas.

**William Moraes de Souza, FCM - Unicamp
Julian Furtado Silva, FCM - Unicamp
Juliana Delgado Campos Mello, FCM - Unicamp
Profª. Drª. Raquel Franco Leal (orientadora), FCM - Unicamp**

INTRODUÇÃO:

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII's) são doenças crônicas e idiopáticas que acometem principalmente o intestino, sendo representadas principalmente pela doença de Crohn (DC) e pela retocolite ulcerativa (RCU), e que, apesar de provocar sintomas majoritariamente intestinais, podem levar a diversas manifestações em outros órgãos (1,2). Nos últimos anos, tem crescido o número de estudos que relacionam as DII's com o Eixo cérebro-intestino (ECI) (3,4). Em primeira instância, o ECI é uma via de comunicação bidirecional entre o cérebro e o intestino, de forma que ambos transmitem sinais de diversas naturezas um ao outro, exercendo influência entre si e modulando suas atividades (4). Mesmo não havendo um conhecimento abrangente do assunto, diversos estudos tem sugerido que o ECI associado à fisiopatologia e à inflamação crônica na DC pode estar associado a distúrbios neurológicos e doenças neurodegenerativas em virtude de uma modulação inadequada nesse eixo (5-7). Tendo em mente que as DII's são cada vez mais incidentes no Brasil e que o tema do ECI ainda é pouco estudado, pesquisas nessa área possuem um alto potencial de impacto para a saúde da população, ainda mais no que tange a doenças com expressivas repercussões sociais e na qualidade de vida dos enfermos, como é a doença de Crohn, a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, demência, entre outras doenças neurológicas (8). Assim, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura na procura de evidências da relação entre o ECI e a DC, de que maneira essa associação ocorre e as principais alterações neurológicas associadas.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura, sendo realizada uma busca extensa na literatura e nos bancos de dados de artigos que pudessem responder à questão “Quais são os indícios da relação entre o Eixo cérebro-intestino e a doença de Crohn?”. Tratando-se de uma revisão sistemática da literatura, não foi necessário a submissão do projeto na Plataforma Brasil (cômite de ética em pesquisa).

Formulou-se a pergunta a ser respondida e o motivo da sua busca a partir da metodologia PICO, acrônimo para P-Paciente, I-Intervenções, C-Comparadores e O-Outcome. Seguindo essa metodologia, tem-se que: P – Pacientes com doença de Crohn, I – Estudos demonstrando populações com doença de Crohn com sinais ou doenças neurológicas, C – Estudos com pacientes sem doença de Crohn com sinais ou doenças neurológicas e R – Associação ou não da doença de Crohn com sinais ou doenças neurológicas.

Foram incluídos estudos em humanos com DC (adultos maiores de 18 anos), estudos que analisaram sinais, distúrbios e doenças neurológicas em vigência de diagnóstico de DC, estudos que analisaram DC em vigência de distúrbios/doenças/sintomas neurológicos, estudos abordando nervo vago, estudos observacionais (caso controle, coorte e transversal), ensaios clínicos randomizados e estudos publicados a partir de janeiro de 2017 até março de 2024.

Foram excluídos estudos do tipo revisão, relato de caso, pôster de congresso, estudos em humanos não portadores de DC, estudos que abordem doenças psiquiátricas, estudos que abordam DII's sem especificar dados separados de DC, estudos experimentais e população pediátrica.

Utilizaram-se os seguintes termos livres e descritores: termos livres (“Inflammatory Bowel Diseases”, “Crohn Disease”, “Colitis”) e descritores (“gut-brain axis”, “gut brain axis”, “Microbiota-Gut-Brain Axis”, “microbiota gut brain axis”, “Brain-gut axis”, “Brain gut axis”, “Nervous System Diseases”, “Neural Pathways”, Brain, “Vagus Nerve”, “Enteric Nervous System”, “Autonomic Nervous System”, “Central Nervous System”).

Foram pesquisadas nas bases de dados: PUBMED, PUBMED PMC, BVSBIREME, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, EMBASE e COCHRANE. Três revisores independentes avaliaram os artigos em 2 etapas.

RESULTADOS

Um total de 4513 estudos foram selecionados da busca realizada nos 7 bancos de dados descritos, dos quais restaram 3487 após a exclusão de duplicidades. Desses, foram selecionados 253 artigos após a primeira fase de seleção, respeitando os critérios de elegibilidade. Por fim, realizada a segunda fase de seleção, 50 artigos foram incluídos para análise na revisão sistemática.

Pormenorizando os 50 artigos incluídos por seus respectivos conteúdos, temos que: 18 abordaram doenças neurodegenerativas como Doença de Parkinson (DP), Doença de Alzheimer (DA), demências em geral, Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), Esclerose Múltipla (EM) e Atrofia Múltipla Sistêmica (AMS). Além disso, 23 artigos analisaram a interação intestino-cérebro na DC por meio de exames sendo 20 deles relacionados à análise de neuroimagem para a avaliação de alterações funcionais ou estruturais cerebrais em pacientes com DC, 2 fizeram uso de Eletroencefalograma (EEG) e 1 estudou o nível sérico de FNDC em pacientes com DC. Por fim, 8 estudos investigaram distúrbios do sono em vigência de DC e 1 estudo foi incluído sobre vagotomia em pacientes com DC.

CONCLUSÃO

A busca por novos conhecimentos acerca da interação entre a DC com o ECI se mostra ávida à medida que se encontram centenas de estudos heterogêneos na literatura buscando entendê-la melhor, assim como seu impacto em distúrbios e doenças tão importantes atualmente, como são a Doença de Alzheimer e a Doença de Parkinson.

No entanto, ainda não há um consenso estabelecido na literatura de como essa interação ocorre, sendo necessários novos estudos, sendo ainda uma área da Medicina com grande potencial para se estudar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bar-Gil Shitrit A, Chen-Shuali C, Adar T, Koslowsky B, Shteingart S, Paz K, et al. Sleep Disturbances Can Be Prospectively Observed in Patients with an Inactive Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018 Nov 1;63(11):2992–7.
2. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021 Oct 1;161(4):1132.
3. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013;144(1):36–49.
4. Collins SM. Leading Off Interrogating the Gut-Brain Axis in the Context of Inflammatory Bowel Disease: A Translational Approach. *Inflamm Bowel Dis* •. 2020;26(4).
5. Houser MC, Tansey MG. The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? 2017 Jan 11;(3).
6. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front Neurosci*. 2018 Feb 7;12(FEB):49.

7. Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Front Immunol.* 2020 Dec 10;11:3237.
8. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019 Aug 1;21(8):1–9.