

INTER-RELAÇÃO ENTRE O EIXO CÉREBRO- IN- TESTINO E O MECANISMO SEROTONÉRGICO NA OBESIDADE

INTER-RELATIONSHIP BETWEEN THE BRAIN- -INTESTINE AXIS AND THE SEROTONERGIC ME- CHANISM IN OBESITY

Gilce Helena Vaz Tolloto¹

Laiz Saragiotto²

Resumo: O sistema nervoso entérico (SNE), comunica de forma dinâmica e complexa com o sistema nervoso central (SNC), através de diferentes vias formando um eixo bidirecional, cujo equilíbrio depende de vários fatores, entre eles a síntese de serotonina (5 HT). O intestino sintetiza cerca de 90% da serotonina do nosso organismo e participa de várias funções tais como o controle fisiológico do balanço energético e da manutenção da homeostase intestinal. Mas, a serotonina sintetizada no intestino tem algum impacto no eixo cérebro e intestino? A compreensão da relação entre o eixo intestino - cérebro e a participação do sistema serotonérgico no controle da ingestão de alimentos e saciedade na obesidade é de grande interesse e relevância,

1 Médica, pós-graduada em endocrinologia, mestre e doutoranda em Psicologia Clínica pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo

2 Nutricionista e mestre em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas



sendo uma área fascinante que está em pleno crescimento. Objetivo: Descrever e analisar as interações entre o Sistema Nervoso central (SNC) e Sistema Nervoso Entérico (SNE), relacionadas ao mecanismo serotoninérgico na obesidade. Método: Revisão bibliográfica incluiu dados de 134 artigos científicos publicados entre 2014 e 2021 nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS, PsycINFO e ISI Web of Knowledge. Resultados e Conclusões: As interações do SNC e SNE apresentam funções sensório-motoras gastrintestinais. Apesar do intestino sintetizar cerca de 90% da serotonina do nosso organismo, aproximadamente 80% da sua ação é intestinal, enquanto outra parte da 5-HT se difunde para a circulação sanguínea, onde a maior parte é rapidamente eliminada pelo fígado e pulmões. Os neurônios serotoninérgi-

cos do SNC são independentes dos neurônios serotoninérgicos do SNE e das células enteroendócrinas, sendo que a barreira hematoencefálica, é impermeável à serotonina. Portanto a síntese de serotonina cerebral é um dos principais mecanismos do controle da fome e saciedade assim como a ingestão de carboidratos, sendo alguns dos fatores que contribuem para o desenvolvimento da obesidade. A abordagem médica integrativa representa uma mudança de paradigma de uma visão da medicina em compartimentos hermeticamente fechados para uma visão interdisciplinar entre o eixo cérebro – intestino e o mecanismo serotoninérgico na obesidade.

Palavras-chave: Sistema nervoso entérico; Sistema nervoso central; Intestino; Serotonina; Eixo cérebro –intestine, obesidade.



Abstract: The enteric nervous system (ENS), communicates with the central nervous system (CNS) in a dynamic and complex fashion, through different pathways forming a bidimensional axis. This balance depends on several factors, between these systems and serotonin synthesis (5 HT). The gut synthesizes about 90% of the serotonin in our body and participates in various functions such as physiological control of the energy balance and maintenance of intestinal homeostasis. However, does serotonin that is synthesized in the gut have any impact on the brain and gut? Knowledge of the relationship between the gut-brain axis and participation of the serotonin system in the control of food intake and satiety in obesity is of great interest and importance, a fascinating and growing field. Objective: To describe and analyze interactions between the Central Nervous System (CNS) and the Enteric Nervous System (ENS), related to the serotonergic mechanism in obesity. Method: A bibliographic review included data from 134 scientific articles published between 2014 and 2021 in the PubMed, SciELO, LILACS, PsycINFO and ISI Web of Knowledge databases. Results and Conclusions: Interactions between the CNS and the ENS show gastrointestinal sensory motor functions. The gut produces around 90% of serotonin in our body. However, serotonin exerts approximately 80% of its action within the gut and most of the body's 5-HT is secreted into the bloodstream, where it is largely and rapidly eliminated by the liver and lungs. CNS serotonergic neurons are independent from ENS serotonergic neurons



and enteroendocrine cells. In addition, the blood-brain barrier is impermeable to serotonin. Therefore, serotonin synthesis in the brain is one of the major mechanisms that control hunger and satiety as well as carbohydrate ingestion, some of the contributing factors in the development of obesity. Integrative medicine represents a change in paradigm from a medical view of hermetically closed compartments to an interdisciplinary view between the brain-gut axis and the serotonin mechanism in obesity.

Keywords: Enteric Nervous System; Central Nervous System; Gut; Serotonin; Brain-gut axis, obesity.

INTRODUÇÃO

Noções básicas sobre o Sistema Nervoso

O sistema nervoso está relacionado com a captação, interpretação e resposta a estímulos.

É devido à presença desse sistema que somos capazes de sentir e reagir a diferentes alterações que ocorrem em nossa volta e mesmo no interior do nosso corpo. Pode ser dividido em sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP):

- Sistema nervoso central: formado pelo encéfalo e medula espinhal.
- Sistema nervoso periférico: formado pelos gânglios, terminações nervosas e nervos.

Sistema nervoso central (SNC)

É a parte do sistema nervoso que garante a recepção e a interpretação dos estímulos, podendo ser considerado o centro de processamento de in-



formações do nosso corpo. Os constituintes do sistema nervoso central são a medula espinhal e o encéfalo.

Sistema nervoso periférico (SNP)

É o responsável pela transmissão das informações dos órgãos sensoriais para o sistema nervoso e deste para os músculos, glândulas e as células endócrinas. Os neurônios responsáveis por levar a informação ao sistema nervoso central são chamados aferentes, e aqueles que levam as instruções às estruturas, após o processamento do estímulo no sistema nervoso central, são chamados eferentes.

Sistema nervoso autônomo

O sistema nervoso autônomo é um componente do

sistema nervoso periférico que atua regulando algumas funções involuntárias do nosso corpo, tais como ações desempenhadas pelos sistemas respiratório, digestivo, endócrino, e cardio vascular.

Nele há as divisões simpática e parassimpática (Figura 1)

Sistema nervoso simpático: é responsável pelas alterações no organismo em situações de estresse ou emergência. Assim, deixa o indivíduo em estado de alerta, preparado para reações de luta e fuga.

Sistema nervoso parassimpático: tem a função de fazer o organismo retornar ao estado de calma em que o indivíduo se encontrava antes da situação estressante.



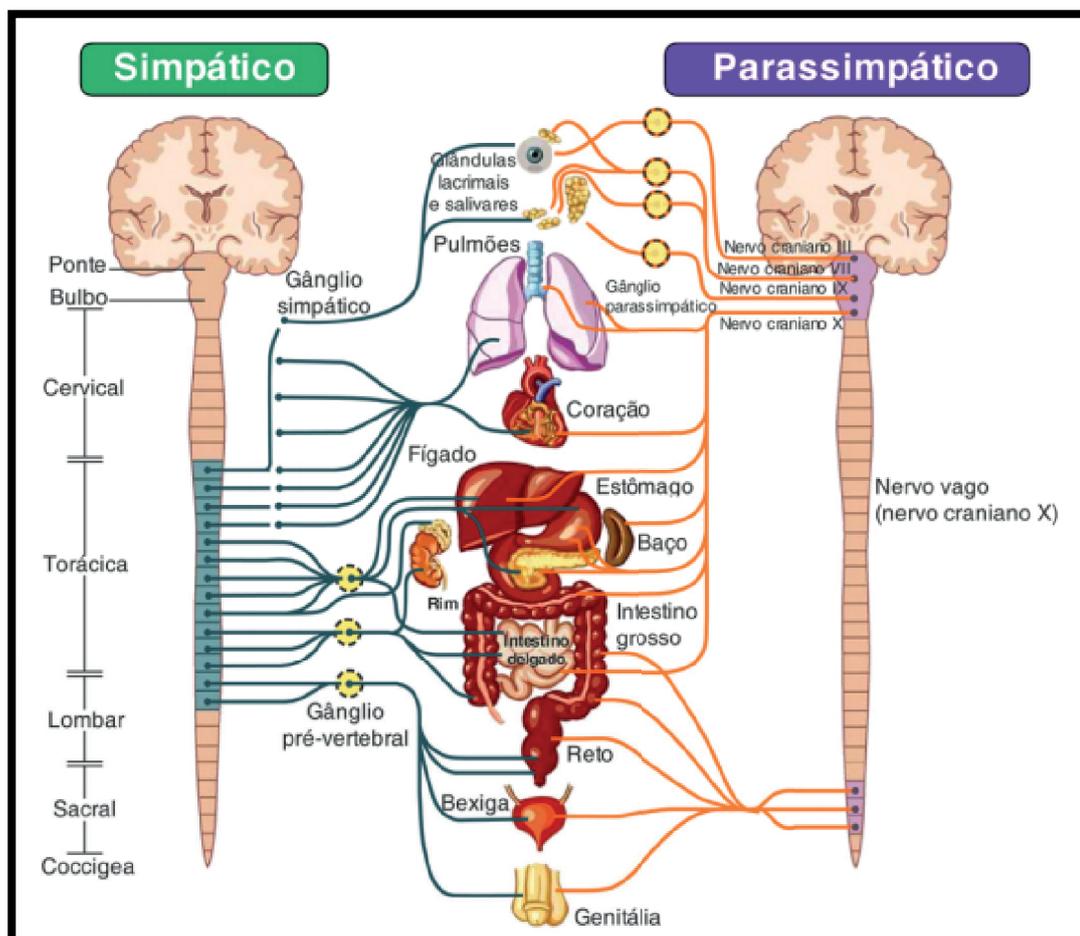


Figura 1

Homeostase do Eixo intestino-cérebro

As alterações da regulação do SNC com o intestino têm sido muito estudada (Ramos., 2006). A integração das atividades motoras, sensoriais, autonômicas, através do nervo vago,

do trato gastrointestinal, interage continuamente com o SNC e vice-versa e por esse motivo chamamos de uma via bidirecional.

A existência de um sistema nervoso que age sem a nossa percepção e nos protege reagindo aos estímulos externos, foi observado pela primeira vez pelo bió-



logo, fisiologista francês Claude Bernard. A princípio, conceituou que “todos os mecanismos vitais têm apenas uma finalidade: a de manter constante as condições de vida no ambiente interno e dentro dos parâmetros fisiológicos”.

Então, em 1865, Claude Bernard, com seus alunos formulou o conceito de ambiente interior e descreveu a perturbação do estado interno:

“...há funções protetoras de elementos orgânicos que mantêm materiais vivos em reserva e mantêm sem interrupção umidade, calor e outras condições indispensáveis à atividade vital. Doença e morte são apenas um deslocamento ou uma perturbação desse mecanismo. “ (Bernard, 1865).

O médico, pai da psicanálise, Freud, contemporâneo de

Claude Bernard e possivelmente influenciado pela teoria da época, das regulações internas tendo como pano de fundo uma homeostase orgânica e uma idéia de equilíbrio. No seu “Manuscrito D”;1984, menciona o mecanismo das neuroses como “perturbações do equilíbrio “, decorrentes do impedimento da descarga da excitação. Essa descarga evitaria o acúmulo de excitação e estaria garantindo o equilíbrio, conforme expressa a teoria da constância.

A teoria da constância abrange a idéia de que o aparelho psíquico busca manter sua excitação interna num nível constante, tentando conservar a energia, expressando uma lei de regulação do psíquico, onde se procura manter um equilíbrio em relação ao uso da energia. Portanto o excesso de excitação não elaborada poderia desencadear uma patolo-



gia.

Claude Bernard, fala também de um antagonismo ou luta entre a força da criação vital e da destruição, em que o objeto do organismo seria a busca da estabilidade interna, uma homeostase que garantisse sua ótima função.

Em 1932, Walter B Cannon, fisiologista americano, concretizou o princípio da regulação homeostática. Em seu livro, cunhou o termo homeostase (A Sabedoria do Corpo, 1932). Mas o que significa o termo homeostase?

A homeostase seria um equilíbrio dinâmico, característico do corpo vivo, e não a redução da tensão interna a um nível mínimo “(Laplanche e Pontalis, 1986:460).

Nesse sentido falar em homeostase significa dizer que o

corpo vivo está em estado de permanente equilíbrio controlado, de estabilidade mantida contra as influências perturbadoras de origem externa. Essa idéia de uma função ótima parece ter influenciado o pai da psicanálise Freud, mesmo que não tivesse compartilhado totalmente com essa idéia de força e luta no sujeito e também uma certa idéia de auto regulação do psiquismo.

Portanto, no período na qual a psicanálise se desenvolve no início do século XX, constituiu-se nas figuras dominantes que regiam o saber, tais como a anatomia, fisiologia, microbiologia, (Roudinisco, 1989). Contudo é importante ressaltar que essas figuras foram de certa forma aproveitadas por Freud de forma que ele pudesse ultrapassá-las, utilizando como ponto de partida, podendo à partir dessas figuras, criar um campo diferente do



saber, a psicálise.

Da mesma forma utilizando um paralelo de Freud, o excesso de excitação emocional quando não elaborada pode sofrer uma “descarga” no intestino, perturbando o equilíbrio e a homeostase do organismo. O intestino funcionaria como um órgão que “descarrega” as emoções acumuladas ou seja as emoções não elaboradas que causam excitação interna. Por exemplo, um pensamento gera um sentimento, que por sua vez, gera uma emoção. E esta emoção não elaborada poderia ser um dos fatores dos transtornos da homeostase do organismo.

As disciplinas integradas na medicina favoreceram um enorme crescimento. Os mecanismos subjacentes às alterações comportamentais e emocionais relacionados aos distúrbios que induzem mudanças comporta-

mentais provavelmente terão implicações clínicas e terapêuticas que não serão totalmente compreendidas até que se saiba mais sobre a extensão dessas inter-relações em estados considerados normais e fisiopatológicos.

As emoções através do SNC, podem influenciar várias funções intestinais tais como, a motilidade, permeabilidade e secreção intestinal. Por exemplo, a diarreia antes de uma reunião importante, o mal humor durante a constipação intestinal são exemplos bem conhecidos dessa interação.

Nesse contexto, o SNC conectado ao SNE, sob estímulos emocionais poderá transmitir mensagens para as cadeias de neurônios do intestino desencadeando transtornos das funções intestinais.

Alguns estudos sugerem que o SNC possa processar



de gânglios inseridos na parede do trato gastrointestinal e interconectados por fibras nervosas. Exercem um importante papel no controle da motilidade, proliferação celular, transporte de íons pela mucosa e liberação de hormônios gastrintestinais, participando dos aspectos endocrinológicos que envolve o metabolismo de lípidos e glícides

O SNE com seus plexos mioentérico e submucoso difere do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático em estrutura e função (FURNESS; COSTA, 1980; FURNESS, 2006). Embora os plexos mioentérico e submucoso sejam espacialmente separados, a conexão entre os dois sugere que eles compreendem uma unidade integradora (FURNESS; COSTA, 1980; COSTA; FURNESS, 1987).

O SNE possui em par-

te uma autonomia, devido seus gânglios terem neurônios aferentes sensoriais ou seja neuronios que captam estímulos do sistema nervoso periférico, assim como também há os interneurônios e neurônios motores, que captam e transmitem estímulos do sistema nervoso central ao intestino, sendo portanto os componentes neurais necessários para um circuito reflexo completo (BROOKES, 2001; FURNESS et al., 2003).

Os neurônios sensoriais, atualmente denominados como neurônios intrínsecos primários aferentes, traduzem e codificam informações sobre o ambiente químico e o estado físico do tecido que eles inervam (DOGIEL, 1899; GERSHON; KIRCHGESSNER, 1991; COSTA; BROOKES; HENNIG, 2000).

Os interneurônios são identificados em todas as camadas do trato gastrintestinal, sen-



do que sua constituição neuroquímica varia muito, dependendo do órgão em questão (FURNESS et al.; 1995).

Os neurônios motores, por sua vez são divididos em neurônios excitatórios, neurônios inibitórios da musculatura lisa do intestino, e neurônios secretomotores/vasodilatadores, responsáveis respectivamente pelo controle da motilidade, inervação da mucosa, regulação da secreção, absorção e fluxo sanguíneo. (FURNESS, 2000; FURNESS, 2006). Os principais neuromoduladores encontrados nos neurônios excitatórios são a acetilcolina e as taquicininas (substância P). Os neurônios inibitórios possuem vários neuromoduladores, como NO (óxido nítrico), VIP (peptídeo intestinal vasoativo) e ATP (adenosina trifosfato) (FURNESS et al., 1995).

Diversas outras substân-

cias, como a histamina, prostaglandinas, leucotrienos, interleucinas, proteases e serotonina, são capazes de modular a atividade neuronal entérica.

Breves considerações sobre hormônios e o intestino

O intestino proximal detecta os nutrientes e produz vários hormônios e substâncias que contribuem para a saciedade, como a colecistocinina e apolipoproteína A-IV (Apo A-IV). No entanto, as substâncias mais potentes geradas pelo intestino para induzir a saciedade são produzidas principalmente em sua porção distal.

O peptídeo glucagon-símile 1 (GLP-1), a oxintomodulina (OXM) e o polipeptídeo YY (PYY) são hormônios intestinais produzidos por células L, localizadas basicamente no intesti-



no distal, cujas ações múltiplas criam as condições fisiológicas corretas para o estado pós-prandial.

A oxintomodulina é um peptídeo intestinal anorexígeno produzido pelas células L do intestino. Recentes estudos têm demonstrado que em longo prazo a administração de oxintomodulina reduz a ingestão alimentar e o ganho de peso. Pesquisas em humanos têm verificado que o seu uso reduz o consumo energético em 25%. Portanto, a oxintomodulina representa uma potente terapia anti-obesidade. Entretanto, o mecanismo de ação da oxintomodulina ainda é desconhecido. Atuais evidências sugerem que tem ação via receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1. Além disso, a literatura mostra que, juntamente com a adoção de hábitos saudáveis e a mudança do estilo de vida, a oxintomodulina

pode proporcionar menor avanço da obesidade.

Portanto, em suma, reduzem o esvaziamento gástrico e a secreção de ácido, diminuem a velocidade do trânsito intestinal, ativam uma maior produção e secreção de insulina e, simultaneamente, desativam os hormônios anti-insulínicos; causam uma rápida retirada de gorduras do sangue e finalmente, causam uma intensa sensação de saciedade ao cruzar a barreira hemato-encefálica.

Considerações sobre Triptofano e Serotonina.

O triptofano é um aminoácido aromático essencial, participando de várias funções tais como, crescimento, síntese protéica e sendo o precursor do neurotransmissor serotonina (5-hidroxitriptamina: 5-HT) (Figura 3)



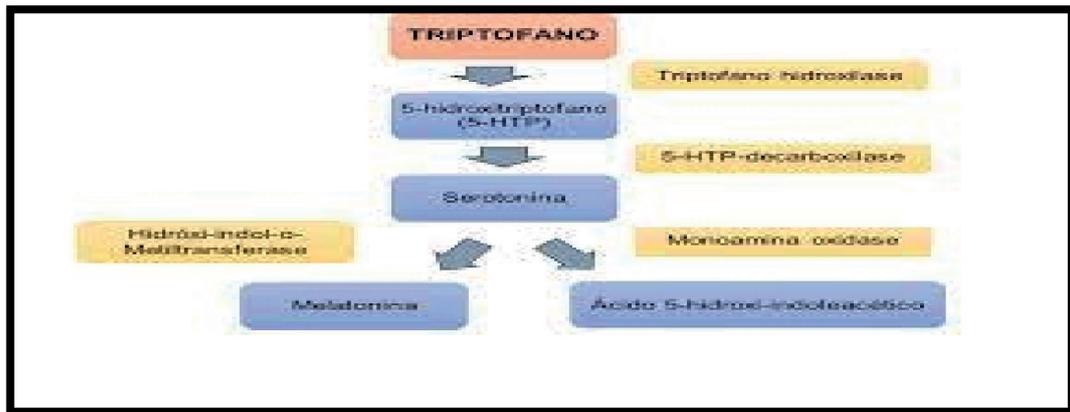


Figura3

O corpo não consegue produzi-lo e, portanto, necessita ser obtido diretamente da alimentação para ser metabolizado e atuar na síntese proteica do organismo.

O triptofano pode ser encontrado em vários alimentos, como: banana, abóbora, batata, semente de girassol, semente de abóbora e algumas carnes. É absorvido no intestino e após pela corrente sanguínea, atravessa a barreira hemato-encefálica, sendo então convertido em 5-hidroxitriptofano(5-HTP) , que é o precursor da serotonina (5HT).

No entanto, se o triptofano deve ser considerado principalmente como uma droga ou um componente dietético é uma questão de controvérsia.

Nos Estados Unidos, é classificado como componente dietético, mas o Canadá e alguns países europeus o classificam como medicamento. Tratar o triptofano como uma droga é razoável porque, primeiro, normalmente não há situação em que o triptofano purificado seja necessário por razões dietéticas e, segundo, o triptofano purificado e os alimentos contendo triptofano



têm efeitos diferentes na serotonina cerebral.

Embora o triptofano purificado aumente a serotonina no cérebro, os alimentos que contêm triptofano não o fazem, porque o triptofano é transportado para o cérebro por um sistema de transporte ativo em direção a todos os grandes aminoácidos neutros e o triptofano é o aminoácido menos abundante nas proteínas. Há competição entre os vários aminoácidos para o sistema de transporte, portanto, após a ingestão de uma refeição contendo proteína, o aumento no nível plasmático dos outros aminoácidos neutros, impedirá que o aumento do triptofano no plasma aumente o triptofano cerebral (WURTMAN, et al.; 1980).

Portanto o mecanismo que o triptofano é transportado ao cérebro e convertido em serotonina, é um mecanismo com-

plexo que envolve várias etapas.

Após a conversão do triptofano em serotonina ocorre a transmissão dos impulsos elétricos através das fendas neurais (Figura 4), gerando as denominadas sinapses, afetando o ciclo do sono, comportamento emocional, fadiga, ingestão alimentar, sentimentos de bem estar, o humor e a percepção da dor entre outras funções. Além disto, o triptofano é precursor da vitamina B3 (niacina) e é um dos aminoácidos que estimula a secreção de insulina e hormônio do crescimento (HUS-SAIN, et al.; 2000).

A serotonina pode ser encontrada em diferentes seres vivos do reino animal, como vertebrados, celenterados, tunicados, moluscos e artrópodes, e em venenos de vespa e de escorpião, grãos e frutas.

Devido à serotonina ser uma monoamina, ela é transpor-



tada em vesículas por intermédio do transportador de monoaminas vesicular. Após a serotonina retornar ao citoplasma neuronal, o neurotransmissor é transportado em vesículas através de um transportador inespecífico de monoaminas ou pode sofrer degradação através do sistema de monoamina oxidase (NADAL-VICENS, et al.; 2009).

A serotonina resulta em diversos efeitos a partir da sua interação com receptores pertencentes às sete famílias divididos em pelo menos quatorze subtipos, que são distribuídos em todo o SNC, bem como no sistema nervoso periférico e em vários tecidos (MARTINS, et al.; 2008). Além disso, a serotonina está ligada à diversas condições patológicas, tais como as relacionadas com a inflamação, dor crônica, depressão e ao comportamento alimentar. (NASCIMENTO, et al.; 2011).

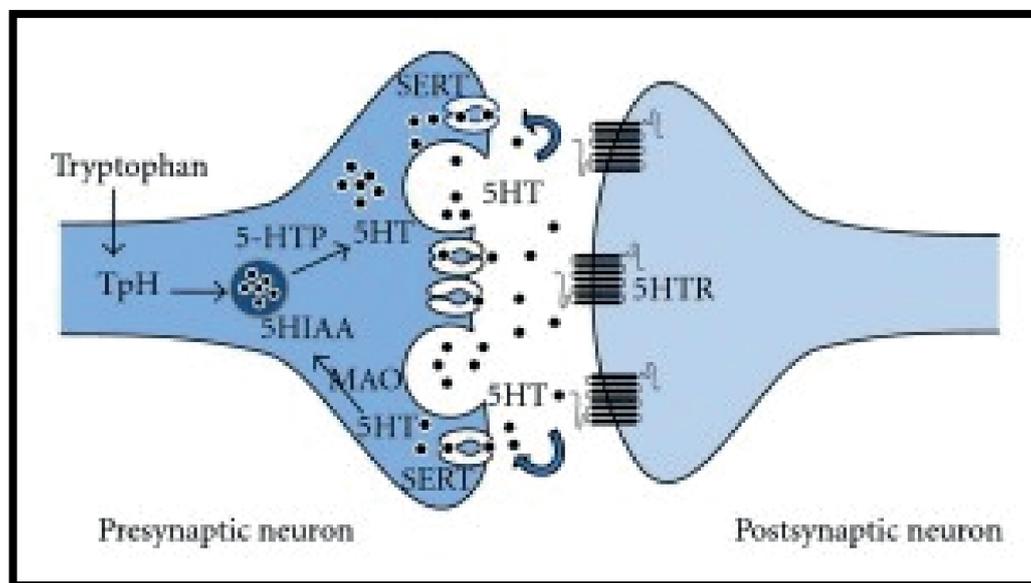


Figura 4 Fenda sináptica



O precursor da serotonina, triptofano, no plasma, pode circular livre (10%), ou, principalmente, ligado a uma proteína de transporte: a albumina (90%). Na barreira hematoencefálica, o triptofano livre (TRPL) compete com outros cinco aminoácidos (aminoácidos neutros: AN) para seu transporte e conseqüente síntese de serotonina cerebral (KHALIL, et al.; 1999) (Figura 5). Os cinco aminoácidos competidores pela passagem através da barreira hematoencefálica são: leucina, isoleucina e valina (aminoácidos de cadeia ramificada: ACR), além da tirosina e fenilalanina (aminoácidos aromáticos) (MAS, et al.; 2014). Entre os cinco aminoácidos competidores, o que possui a menor concentração plasmática é o triptofano.

Outro aspecto da competição pela barreira hematoencefálica é o aumento da con-

centração da parcela livre do triptofano. A albumina também transporta ácidos graxos livres, quanto maior sua concentração plasmática mais triptofano livre é deslocado, melhorando sua captação cerebral (RCSB, et al.; 2017). É aceito que a taxa de síntese de serotonina é dependente da disponibilidade do substrato (triptofano livre) no plasma, uma vez que a enzima limitante do processo no sistema nervoso central (triptofano hidroxilase) está cerca de 50% saturada (KEGG, et al.; 2017).

Obesidade e serotonina cerebral

A obesidade é definida pelo aumento do índice de massa corporal (IMC), de causa multifatorial. Indivíduos com $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ são considerados sobrepeso e indivíduos com IMC



≥ 30 Kg/ m² são classificados como obesos.

Portanto, a obesidade é definida como um excesso de adipócitos, correlacionados com índice de massa corporal (IMC), com a participação de várias substâncias tais como hormônios, neuropeptídeos e citocinas.

Assim, a obesidade tem relações com eixo neuro-endócrino do sistema nervoso central (SNC)(Dixit, 2008; Moller; Kaufman, 2005). O hipotálamo é o alvo de vários sinais transmitidos periféricamente e também de circuitos neuronais que controlam o balanço energético. (Williams; Harrold; Cutler, 2000). Desde 1940, já existia o conceito dos núcleos hipotalâmicos serem os possíveis centros reguladores do apetite (hipotálamo lateral) e da saciedade (hipotálamo ventro-medial). Após as pesquisas envolveram as áreas delimitadas

pelo núcleo arqueado (ARC), situado perto da base do terceiro ventrículo e imediatamente acima da eminência mediana, sendo denominados de “órgãos circunventriculares”, nos quais a barreira hematoencefálica é modificada especialmente para permitir a entrada de peptídeos e proteínas circulantes, como leptina e insulina, que são considerados sinalizadores da massa corporal.

Foi descoberto recentemente que a região ventromedial do hipotálamo é o alvo principal da leptina, que age neste local inibindo a ingestão alimentar e aumentando o gasto energético (WILLIAMS, 2001), através de circuitos neuronais que possuem moléculas sinalizadoras orexígenas (leptina) e anorexígenas (grelhina), como o neuropeptídeo Y (NPY), galanina, orexina, serotonina entre outros. (DIXIT,



2008) (Sahu, 2003). Devido o foco principal da nossa pesquisa é relacionar o comportamento alimentar ao eixo serotoninérgico, descreveremos esse aspecto relacionado a obesidade.

A síntese de serotonina cerebral pode ser modulada por três fatores:

1- Quantidade de triptofano total no plasma (proporção entre a parcela livre e a ligada à albumina)

2- Transporte de triptofano livre pela barreira hematoencefálica

3- Atividade da enzima triptofano hidroxilase.

Os dois primeiros mecanismos possuem possibilidade de manipulação dietética. O 5-HTP atravessa a barreira hematoencefálica. Em contraste com a serotonina (5-HT) que é sintetizada nos intestinos, não atravessa a

barreira hematoencefálica. Conseqüentemente, a concentração total de serotonina é dependente do L-triptofano, ou seja dos precursores e do 5-HTP.

No SNC após a metabolização do triptofano em serotonina, 5-HT, apresenta controle sobre a fome e a saciedade através de diversos receptores, com diferentes funções. Existem sete famílias diferentes de receptores de 5-HT, e em algumas dessas famílias há vários subtipos de receptores, principalmente em receptores 5-HT1 e 5-HT2. Esses receptores são responsáveis pela redução da ingestão de alimentos, associada aos agonistas serotorgicos (DRUCKBANK, et al.; 2018; NADAL – VICENS, et al.; 2009).

O receptor 5-HT2C parece ser o mais importante na relação entre ingestão alimentar e balanço energético. Camun-



dongos desprovidos desse gene tornam-se obesos e epiléticos, enquanto agonistas com atividade no receptor 5-HT_{2C} produzem diminuição da ingestão alimentar (NASCIMENTO, 2011.; NCBI, 2018).

Agindo por meio de seu receptor 5-HT_{2C}, a 5-HT ativa, diretamente, a clivagem da pró-opio-melanocortina (POMC).

Pelo receptor 5-HT_{1B}, a serotonina hiperpolariza e inibe, no núcleo arqueado, o neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína rela-

cionada à agouti (AGRP), deprimindo a transmissão inibitória gabaérgica da α -melanotropina (α -MSH) e do transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART). (Figura 6).

Estes mecanismos associados produzem saciedade e estímulo à termogênese. Por isso estes receptores têm sido investigados como metas farmacoterapêuticas para o tratamento da obesidade (TASHJIAN, et al.; 2009). (Figura 5)

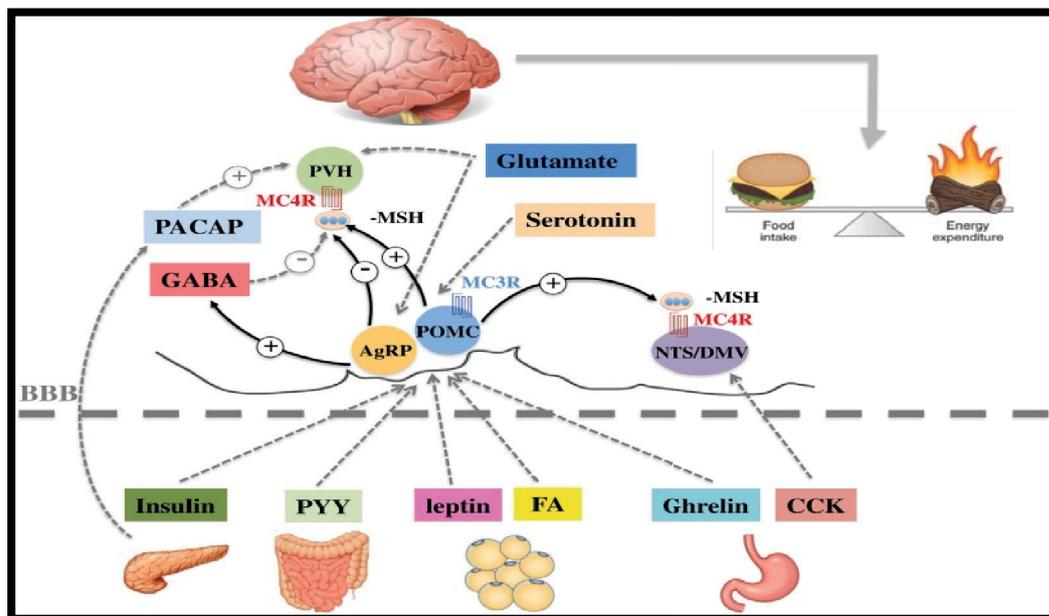


Figura 5

A 5-HT, através da ação nos receptores 5-HT1B, modula a liberação endógena de ambos os agonistas e antagonistas dos receptores da melanocortina, que são um dos componentes principais do circuito de controle da homeostase do peso corporal. A via da melanocortina é fundamental para a conexão dos compostos serotoninérgicos. Pesquisas recentes esclareceram que os receptores de melanocortina 4 (MC4) são a chave que influenciam o apetite (CHEMSYNTHESIS, et al.; 2018).

Mais recentemente, o papel do receptor 5-HT2C na homeostase da glicose também foi relatado em roedores. Estudos farmacológicos e genéticos mostram efeitos direto do 5-HT2C sobre a homeostase da glicose. Demonstrou-se melhora na tole-

rância à glicose em ratos tratados com inibidores da recaptação da serotonina. A interação entre serotonina e leptina na homeostase da glicose faz do sistema serotoninérgico um possível alvo para o tratamento de diabetes e obesidade (MARTINS, et al.; 2008).

Síntese da serotonina intestinal

A maior parte da serotonina, cerca de 95%, é produzida no trato gastrointestinal pelas células enteroendócrinas, e pelos neurônios serotoninérgicos do sistema nervoso entérico (GERSHON, 2000; GERSHON, 2004; GERSHON; TACK, 2007). (MOHAMMAD-ZADEH; MOSES; GWALTNEY-BRANT, 2008). Desse percentual, aproximadamente 90% é sintetizado em células enteroendócrina ou



seja célula intestinal; um subtipo de células enterocromafins, e 10% nos neurônios entéricos.

Embora a serotonina seja essencial para o controle de funções vitais tais como respiração e funções neurológicas, mais de 80% da síntese é utilizada no intestino.

No intestino, a serotonina é capaz de controlar a motilidade intestinal, aumentando ou reduzindo as contrações para permitir a digestão e a absorção dos nutrientes; controlar a secreção das enzimas digestivas e estimular a percepção de náusea e dor.

A serotonina presente no trato gastrointestinal age como um neurotransmissor das funções sensório-motoras gastrintestinais (KIM; CAMILLERI, 2000; COATES et al., 2006; GERSHON; TACK, 2007). As células enteroendócrinas contêm uma taxa de

biossíntese de serotonina limitada pela quantidade da enzima triptofano hidroxilase-1 (TPH-1) (COTE et al., 2003; WALTHER et al., 2003), enquanto que nos neurônios serotoninérgicos, tanto do SNC quanto intestinal, contém outra variante da enzima, a TPH-2, que é um produto de outro gene (COTE et al., 2003).

As células enteroendócrinas produzem e secretam muito mais serotonina em comparação aos neurônios serotoninérgicos centrais ou periféricos, de forma que a serotonina secretada pelas células enteroendócrinas podem ser liberadas para o lúmen gastrointestinal (GRONSTARD et al., 1985; WINGREN et al., 1988) e para o sangue (MORRISSEY; WALKER; LOVENBERG, 1977; TAMIR et al., 1985; CHEN et al., 2001).

Dessa forma, após a 5-HT ser sintetizada pelas cé-



lulas enteroendócrinas da mucosa intestinal (GERSHON, 2004) parte, é usada localmente como um neurotransmissor do SNE (GERSHON; TACK, 2007; CHEN et al., 2001) enquanto outra parte da 5-HT se difunde do intestino para a circulação sanguínea, onde a maior parte é rapidamente eliminada pelo fígado e pulmões (THOMAS; VANE, 1967; ANDERSON; STEVENSON; COHEN, 1987), restando apenas a serotonina que é captada pelas plaquetas, única fonte de serotonina sérica (ERSPAMER, 1966; MORRISSEY; WALKER; LOVENBERG, 1977).

Sendo assim como as plaquetas sanguíneas não possuem a enzima TPH, portanto, não podem produzir serotonina por conta própria, elas captam ativamente 5-HT a partir do plasma sanguíneo utilizando uma bomba molecular, o transporta-

dor de serotonina (SERT) (LE-SURTEL et al., 2008). A 5-HT plaquetária está relacionada com o aumento da permeabilidade vascular; vasodilatação; contração da musculatura lisa e agente mitogênico potente que estimula a mitose de células do músculo liso, dos megacariócitos e dos fibroblastos (JULIUS et al., 1989; YANG et al., 1996; FANBURG; LEE, 1997; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

No intestino os alvos primários da serotonina sintetizada pelas células enteroendócrinas, são as projeções primárias de neurônios da mucosa, que incluem os nervos extrínsecos (BLACKSHAW; GRUNDY, 1993; GRUNDY; BLACKSHAW; HILLSLEY, 1994; HILLSLEY; GRUNDY, 1998; HILLSLEY; KIRKUP; GRUNDY, 1998; SUGIAR; BIELEFELDT; GEBHART, 2004) que



transmitem sensações de náuseas e o desconforto para o SNC, e as projeções de mucosa formados por neurônios intrínsecos primários aferentes (intrinsic primary afferent neurons – IPANs), os IPANs submucosos iniciam reflexos peristálticos e secretórios (KIRCHGESSNER; TAMIR; GERSHON, 1992; KIRCHGESSNER; LIU; GERSHON, 1996; PAN; GERSHON, 2000; SIDHU; COOKE, 1995; COOKE; SIDHU; WANG, 1997; KIM et al., 2001) enquanto que o IPANs mioentéricos medeiam as neurotransmissões excitatórias rápida e lenta e estão envolvidas na regulação da motidade gastrintestinal (GERSHON, 2004; GERSHON; TACK, 2007).

rotoninérgicos no SNC, o encéfalo não é o principal produtor de serotonina, na verdade ele contém muito pouca serotonina em termos relativos (ERSPAMER, 1966).(Figura6)

Síntese de Serotonina no SNC

Apesar da importância e diversidade de mecanismos se-



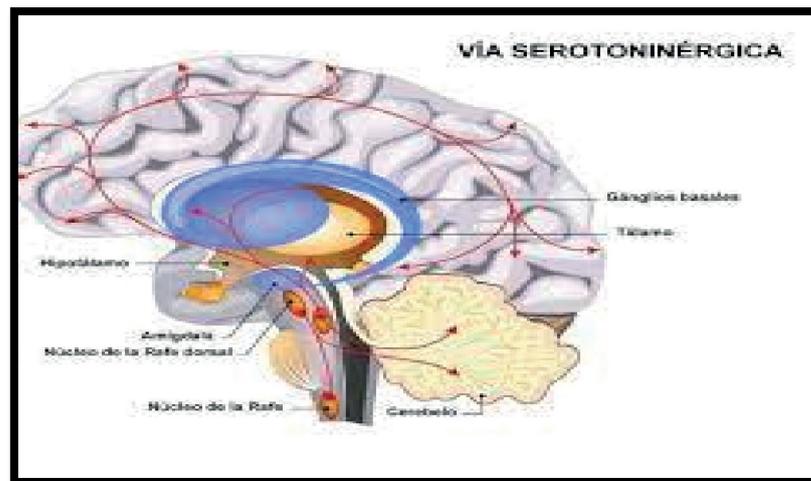


Figura 6

No interior dos neurônios, a serotonina é produzida a partir do aminoácido triptofano, que inicialmente é convertido a 5-hidroxitriptofano pela enzima triptofano hidroxilase, que é então descarboxilado a 5-HT pela enzima 5-hidroxitriptofano descarboxilase. Após sua síntese, é estocada em grânulos secretórios através de um transportador vesicular e liberada para a fenda sináptica por exocitose dos neurônios serotonérgicos. Sua metabolização ocorre pela ação da enzima monoamina oxidase

e pela enzima aldeído desidrogenase originando seu metabólito principal, o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) (SANDERS-BUSH; MAYER, 1996; LAM; HEISLER, 2007).

Diversos estudos têm mostrado a sua participação na regulação hidroeletrólítica, modulando a sede, o apetite, a ingestão alimentar, o balanço energético e regulando as emoções e os processos do controle comportamental. (MOHAMMAD-ZADEH; MOSES; GWALTNEY-BRANT, 2008).



No SNC, neurônios contendo 5-HT são encontrados no mesencéfalo, ponte e bulbo, e estão essencialmente confinados às zonas mediana e paramediana nos chamados núcleos da rafe. Cada núcleo da rafe envia projeções para várias regiões do encéfalo. Aqueles mais caudais, no bulbo, inervam a medula e o núcleo da Rafe. Cada núcleo da rafe envia projeções para várias regiões do encéfalo.(Figura 7). Os núcleos mais rostrais, na ponte e no mesencéfalo, inervam a maior parte do encéfalo, de forma difusa. No SNC a serotonina está envolvida no controle do apetite, sono, humor, alucinações, comportamento estereotipado e percepção da dor entre outros (MARTINS; SILVA; GLORIAM, 2010; MELLO, 2010).

Ainda no SNC a 5-HT é um neurotransmissor responsável pela transmissão eletroquí-

mica sináptica através da ligação com receptores específicos, chamados serotoninérgicos, abundantes no sistema nervoso central.

Alterações no sistema serotoninérgico podem levar a disfunções psicoendócrinas, tal como o aumento da fome, diminuição da saciedade e depressão. Comumente tratadas com medicamentos inibidores do apetite e antidepressivos da classe de Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina (CATAPANI, 2004; PASSOS; RAMOS, 2006).

Os medicamentos que inibem seletivamente a recaptação de serotonina, também diminuem a ingestão alimentar, porém não são indicadas para o tratamento da obesidade pois seu efeito não é específico em reduzir o peso, havendo recuperação de peso observada em estudos em longo prazo (FERREIRA, et al.; 2009; GARFIELD, et al.; 2009;



GARFIELD, et al.; 2009).

A serotonina desempenha um importante papel no sistema nervoso. Os níveis alterados estão relacionados com diversos transtornos mentais entre eles a compulsão alimentar, ao comportamento em relação a fome e apetite.

A serotonina participa da liberação de alguns hormônios, assim como na regulação do sono, no controle da temperatura corporal, apetite, atividade motora, funções cognitivas e principalmente no humor. Alterações nos níveis da serotonina têm sido relacionadas ao aumento do desejo de ingerir doces e carboidratos. Em proporções fisiológicas da serotonina, a saciedade é atingida mais facilmente e o controle sobre a ingestão de açúcares se torna mais gerenciável. Os níveis adequados deste neurotransmissor no cérebro dependem em

parte da ingestão alimentar de triptofano na dieta. (aminoácido precursor da serotonina) e de carboidratos (NAVES, et al.; 2007; LAM, et al.; 2008).

Sistema Nervoso Intestinal e Serotonina

A secreção de serotonina no intestino, se dá em resposta a uma ampla variedade de estímulos incluindo acidificação, instilação de glicose hipertônica ou solução de sacarose, aumento da pressão intraluminal, obstrução mecânica do intestino, isquemia intestinal e inclusive por ação do sistema nervoso central através da estimulação vagal (LI, et al., 2000; SCHWERTZ; BRADISI; MAYER, 2003; MEARIN et al., 2004).

Os corpos de neurônios serotoninérgicos estão presentes apenas no plexo mioentérico, e



possuí traços característicos do tipo Dogiel I, e fibras nervosas serotoninérgicas estão distribuídas em ambos os plexos mioentérico e submucoso (COSTA et al., 1982; LEGAY; SAFFREY; BURNSTOCK, 1984; NADA; TOYOHARA, 1987; WARDELL; BORNSTEIN; FURNESS, 1994; BARBIERS et al., 1995).

As fibras serotoninérgicas estão densamente localizadas ao redor de vasos sanguíneos na tela submucosa observadas em todos os segmentos do trato gastrointestinal (VEDOVATO et al.; 2014).

As células enteroendócrinas liberam serotonina em respostas a diferentes estímulos, como distensão mecânica pelo alimento, estímulos mecânicos das vilosidades da mucosa, produtos bacteriano como toxina da cólera, drogas citostáticas, e con-

sequentemente, deflagram reflexos entéricos capazes de alterar a secreção intestinal ou a contração muscular (RAYBOULD, 1999; HOLZER et al., 2001; HARA et al., 2004).

A serotonina liberada a partir de células enteroendócrinas pode estimular tanto neurônios aferentes primários (sensorial) intrínsecos e extrínsecos, através de pelo menos três diferentes receptores serotoninérgicos, 5-HT₃, 5-HT₄ e 5-HT_{1P} (BERTRAND; FURNESS; BORNSTEIN, 1999; JIN; FOXX-ORENSTEIN; GRIDER, 1999; KIRCHGESSNER; TAMIR; GERSHON, 1992; PAN; GERSHON, 2000; ZHU et al., 2001).

No plexo submucoso a serotonina aumenta a secreção de água e eletrólitos na mucosa por estimulação indireta de ambos os neurônios colinérgicos e não-co-



linérgicos no plexo submucoso (CASSUTO et al., 1982; COOK; REDDIX, 1994; KUWAHARA; KUWAHARA; KADOWAKI, 1994). Entretanto a função de modulação do trato gastrointestinal pela serotonina é estabelecida não só pela sua ação em nervos intrínsecos, mas também em nervos extrínsecos que, possuindo os receptores serotoninérgicos, sinalizam aos neurônios aferentes modificações presentes na mucosa do trato digestório (MERARIN et al., 2004; SCHWERTZ; BRADESI; MAYER, 2003).

O circuito parassimpático é formado pelos nervos vago e pélvico, dos quais longos axônios surgem dos corpos celulares da região sacral e cervical da medula espinal que chegam aos vários órgãos do trato gastrointestinal onde fazem sinapse com as células do SNE. O trajeto aferente projeta para o cérebro e

medula espinal os estímulos sensoriais através da comunicação dos neurônios com receptores dispostos nos tecidos do intestino delgado (VAN KUYK et al., 2000).

O circuito simpático difere pela presença dos gânglios celíaco, mesentérico superior e inferior que estão localizados no trajeto entre a medula espinal e trato gastrointestinal. As fibras eferentes pré-ganglionares se originam na medula espinal e terminam no gânglio pré-vertebral, as fibras pós-ganglionares continuam a transmissão do impulso inervando os plexos do SNE com inervações para músculos, mucosa e vasos sanguíneos que formam redes de varicosidades que permitem o controle independente da motilidade, secreção e fluxo sanguíneo. O caminho das fibras aferentes obedece ao mesmo raciocínio, transmitindo a infor-



mação sensorial para a medula espinal passando antes pelos gânglios (WEISBRODT, 1997; VAN KUYK et al., 2000).

De forma geral, o trato gastrointestinal é innervado por cinco diferentes classes de neurônios: neurônios entéricos, aferentes vagal, aferentes da coluna vertebral, eferentes parassimpáticos e eferentes simpáticos.

No trato gastrointestinal, as terminações vagal e da coluna vertebral aferentes se iniciam na serosa, plexo mioentérico, camadas musculares, tela submucosa (principalmente arteríolas) e mucosa (GRUNDY; SCRATCHERD, 1989; SENGUPTA; GEBHART, 1994; CERVERO, 1994), onde captam alterações do ambiente químico no lúmen, espaço intersticial e vascular e às mudanças nas propriedades mecânicas da parede do intestino, como relaxamento,

distensão ou contração (HOLZER et al., 2001).

Acreditava-se que sensações como dor decorrente das vísceras do trato gastrointestinal seriam mediadas exclusivamente por aferentes da coluna vertebral, enquanto que a única tarefa de aferentes vagais residia na regulação fisiológica da atividade digestiva no trato gastrointestinal superior (GRUNDY; SCRATCHERD, 1989; SENGUPTA; GEBHART, 1994; CERVERO, 1994). No entanto, pesquisas mais recentes demonstram de que aferentes vagal respondem a uma variedade de produtos químicos nocivos (GEBHART, 2000), e respostas a doenças que causam infecção e inflamação reagindo à estimulação periférica da interleucina-1 β e de outras citocinas pró-inflamatórias tendo como consequência febre, anorexia, sonolência, hiperalgesia e



diminuição na atividade locomotora (DANTZER et al., 1998; MAIER et al., 1998).

Assim, a sinalização aferente vagal de um aumento do ácido agudo na mucosa gástrica leva a ativação de núcleos cerebrais subcorticais (MICHL et al., 2001). Além das citocinas pró-inflamatórias, pesquisas tem demonstrado que aferências extrínsecas vagais podem ser ativadas por colecistocinina, secretina, fator de liberação corticotropina, somatostatina e serotonina que são substâncias secretadas por células enteroendócrinas e imunes (BUÉNO et al., 1997; RAYBOULD, 1999; FURNESS; KUNZE; CLERC, 1999), que estão estrategicamente posicionados na mucosa do trato gastrointestinal para analisar o conteúdo luminal.

Estudos demonstram que a liberação de serotonina a

partir de células enterocromafins intestinais atua sobre os receptores 5-HT₃ em fibras aferentes vagais despolarizando os neurônios sensitivos dessa via, conduzindo os estímulos gerados por alterações da osmolaridade luminal e produtos da digestão de carboidrato até o SNC (hipotálamo) (ZHU et al., 2001; LI et al., 2003). Estes mecanismos explicam alterações dos estados emocionais decorrentes de distúrbios intestinais, constipação ou diarreias por exemplo. (LIN; KUNZE; STANIZ, 2004; LAUFFER, 2010).

A degranulação dessas células libera serotonina no intestino, que também irá estimular aferências extrínsecas. (KYR-LAGKITSIS; KARAMANOLIS.; 2002).

Em indivíduos saudáveis o SNC recebe continuamente informações de todo trato gastrointestinal, porém, a maioria



das informações não atinge o nível de consciência ou a nossa percepção.

O caminho para a transmissão do sinal por meio das aferências extrínsecas até o SNC é constituído por três vias neuronais. Na primeira, o corpo do neurônio sensitivo está no gânglio da raiz dorsal e termina na coluna dorsal de substância cinzenta da medula espinal. Na segunda via o corpo do neurônio encontra-se na coluna dorsal de substância cinzenta da medula espinal e projeta-se para a formação reticular do tronco cerebral e o tálamo, por meio do trato espinorreticular e espinotalâmico, respectivamente.

Nessas áreas encefálicas, esses neurônios fazem sinapses com os centros autonômicos e com o neurônio que constituirá a terceira via de projeções para o sistema límbico (respostas emo-

cionais) e para o córtex sensorial. (CAMILLERI; SASLOW; BHARUCHA, 1996; KARAMANOLIS; KYRLAGKITSIS, 20022014 et al., 1997).

RESULTADOS E CONCLUSÕES

As interações do SNC e SNE apresentam funções sensorio-motoras gastrintestinais. Apesar do intestino sintetizar cerca de 90% da serotonina do nosso organismo, aproximadamente 80% da sua ação é intestinal, enquanto outra parte da 5-HT se difunde para a circulação sanguínea, onde a maior parte é rapidamente eliminada pelo fígado e pulmões. Os neurônios serotoninérgicos do SNC são independentes dos neurônios serotoninérgicos do SNE e das células enteroendócrinas, sendo que a barreira hemato encefálica, é im-



permeável à serotonina.

Portanto a síntese de serotonina cerebral é um dos principais mecanismos do controle da fome e saciedade assim como a ingestão de carboidratos, sendo alguns dos fatores que contribuem para o desenvolvimento da obesidade. A abordagem médica integrativa representa uma mudança de paradigma de uma visão da medicina em compartimentos hermeticamente fechados para uma visão interdisciplinar entre o eixo cérebro – intestino e o mecanismo serotoninérgico na obesidade.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, G. M.; STEVENSON, J. M.; COHEN, D. J. Steady-state model for plasma free and platelet serotonin in man. *Life Sci.* v. 41, p. 1777-1785, 1987.

ATKINSON, W. et al. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation-and diarrheapredominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, v. 130, p. 34-43, 2006.

BARBIERS, M. et al. Projections of neurochemically specified neurons in the porcine colon. *Histochemistry*, v. 103, n. 2, p. 115-126, 1995.

BERTRAND, P. P. Real-time measurement of serotonin release and motility in guinea pig ileum. *Journal of Physiology, London*, v. 577, n. 2, p. 689-704, 2006.

BERTRAND, P. P.; FURNESS, J. B.; BORNSTEIN, J. C. 5-HT and ATP stimulate the mucosal terminals of some myenteric sensory neurons and cause increases in excitability in a population of sensory neurons. O eixo intesti-



- no-cérebro... Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR, Umuarama, v. 18, n. 1, p. 33-42, jan./abril. 2014
- 39 Neurogastroenterology, Freiburg, n. 112, 1999.
- BERTHOUD, H. R.; LYNN, P. A.; BLACKSHAW, L. A. Vagal and spinal mechanosensors in the rat stomach and colon have multiple receptive fields. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. v. 280, p. R1371-R1381, 2001.
- BLACKSHAW, L. A.; GRUNDY, D. Effects of 5-hydroxytryptamine on discharge of vagal mucosal afferent fibres from the upper gastrointestinal tract of the ferret. J. Auton. Nerv. Syst. v. 45, p. 41-50, 1993.
- BROOKES, S. J. H. Classes of enteric nerve cells in the guinea-pig small intestine. Anat. Rec. v. 262, p. 58-70, 2001.
- BUÉNO, L. et al. Mediators and pharmacology of visceral sensitivity: from basic to clinical investigations. Gastroenterology, v. 112, p. 1714-1743, 1997.
- BÜLBRING, E.; GERSHON, M. D. 5-Hydroxytryptamine participation in the vagal inhibitory innervation of the stomach. J. Physiol. v. 192, p. 823-846, 1967.
- CASSUTO, J. et al. 5-Hydroxytryptamine and cholera secretion: Physiological and pharmacological studies in cats and rats. Sand. J. Gastroenterol. v. 17, p. 695-703, 1982.
- CAMILLERI, M.; S. B.; SASLOW, A. E.; BHARUCHA, A. Gastrointestinal sensation: Mechanisms and relation to functional gastrointestinal disorders.



- Gastroenterol. Clin. North. Am. v. 25, p. 247-258, 1996.
- CAMILLERI, M. et al. Management of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, v. 120, p. 652-668, 2001.
- CATAPANI, W. Conceitos atuais em síndrome do intestino irritável. *Arq. Med. ABC*, v. 29, n. 1, 2004.
- CERVERO, F. Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. *Physiol. Rev.* v. 74, p. 95- 138, 1994.
- CHEN, J. J. et al. Maintenance of serotonin in the intestinal mucosa and ganglia of mice that lack the high-affinity serotonin transporter (SERT): Abnormal intestinal motility and the expression of cation transporters. *J. Neurosci.* v. 21, p. 6348-6361, 2001.
- CHEMSYNTHESIS. 5-Hydroxytryptamine CAS 50-67-9. Disponível em: <http://www.chemsynthesis.com/base/chemical-structure-1513.html>. Acesso em: 19 set. 2022.
- COATES, M. D. et al. Effects of serotonin transporter inhibition on gastrointestinal motility and colonic sensitivity in the mouse. *Neurogastroenterol. Motil.* v. 18, p. 464- 471, 2006.
- COOK, H. J.; REDDIX, R. A. Neural regulation of intestinal electrolyte transport. In: JOHNSON, L. R. (Ed.). *Physiology of the gastrointestinal*. 1994.
- COOKE, H. J.; SIDHU, M.; WANG, Y-Z. 5-HT activates neural reflexes regulating secretion in the guinea-pig colon. *Neurogastroenterol. Motil.* v. 9, p. 181-186, 1997.
- COSTA, M.; BROOKES, S. J.



- H.; HENNIG, G. W. Anatomy and physiology of the enteric nervous system. *Gut*, v. 47, p. iv15–iv19, 2000.
- COSTA, M.; BROOKES, S. J. H. The enteric nervous system. *Am. J. Gastroenterol.* v. 89, p. 125-137, 1994.
- COSTA, M.; FURNESS, J. B. The sites of action of 5-hydroxytryptamine in nerve-muscle preparations from the guinea-pig small intestine and colon. *Br. J. Pharmacol.* v. 65, p. 237-248, 1979. Neuronal peptides in the intestine. *Britssh Medical Bulletin*, v. 38, p. 247-252, 1987.
- COSTA, M. et al. Neurons with 5-hydroxytryptaminelike immunoreactivity in the enteric nervous system: their visualization and reactions to drug treatment. *Neuroscience*, v. 7, n. 2, p. 351-363, 1982.
- COTE, F. et al. Disruption of the nonneuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function. *Proc. Natl. Acad. Sci.* v. 100, p. 13525- 13530, 2003.
- DANTZER, R. et al. Cytokines and sickness behavior. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* v. 840, p. 586-590, 1998. DESAI, K. M. et al. Nitro-xergic nerves mediate vagally induced relaxation in the isolated stomach of the guinea pig. *Proc. Natl. Acad. Sci.* v. 88, p. 11490-11494, 1991.
- DOGIEL, A. S. Über den Bau der Ganglien in den Geflechten des Darmes und der Gallenblase dês Menschen und de
- DUNLOP, S. P. et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine



metabolism in irritable bowel syndrome. Clin. Gastroenterol. Hepatol. v. 3, p. 349-357, 2005.

ERSPAMER, V. Occurrence of indolealkylamines in nature. In: ERSPAMER, V. (Ed.). Handbook of experimental pharmacology: 5-hydroxytryptamine and related indolealkylamines. New York: Springer-Verlag, 1966. p. 132-181.

FANBURG, B. L.; LEE, S. L. A new role for an old molecule: serotonin as a mitogen. Am. J. Physiol. v. 272, p. L795-806, 1997.

FERREIRA, L.; GOMES, E. Estudo Sobre a Eficácia do Uso de Inibidores da Recaptação de Norpinefrina e Serotonina no Tratamento da Obesidade. Revista Saúde e Pesquisa 2009: 2(3):363-9.

FORD, A. C. et al. Efficacy of

antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Gut, v. 58, p. 367-378, 2009.

FUJIMIYA, M. et al. Distribution of serotoninimmunoreactive nerve cells and fibers in the rat gastrointestinal tract. Histochemistry And Cell Biology, v. Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR, Umuarama, v. 18, n. 1, p. 33-42, jan./abril. 2014 107, n. 2, p.105-114, 1997.

FURNESS, J. B. The enteric nervous system. Austrália: Blackwell Publishing, 2006. Types of neurons in the enteric nervous system. J. Auton. Nerv. System. v. 81, p. 87-96, 2000. Types of nerves in the enteric nervous system. Neuroscience, v. 5, n. 1, p. 1-20, 1980.

FURNESS, J. B.; COSTA, M.



The enteric nervous system. New York: Churchill Livingstone, 1987.

FURNESS, J. B. et al. Morphologies and projections of defined classes of neurons in the submucosa of the guineapig small intestine. *Anat. Rec.* v. 272A, p. 475-483, 2003.

FURNESS, J. B.; KUNZE, W. A. A.; CLERC, N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *American Journal Physiology*, v. 277, p. 922- 928, 1999.

FURNESS, J. B. et al. Plurichemical transmission and chemical coding of neurons in the digestive tract. *Gastroenterology*, v. 108, p. 554-563,1995.

GARFIELD, A.S.; HEISLER, L. K. Pharmacological Targeting of the Serotonergic System for the Treatment of Obesity. *J Physiol.* 2009; 587(1):49-60.

GARFIELD. Garfield AS and Heisler LK. Pharmacological targeting of the serotonergic system for the treatment of obesity. *J Physiol.* 2009; 587(1):49-60.

GEBHART, G. F. Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications: IV. Visceral afferent contributions to the pathobiology of visceral pain. *Am. J. Physiol.* v. 278, p. G834-G838, 2000.

GERSHON, M. D. Effect of tetrodotoxin on innervated smooth muscle preparations. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* v. 29, p. 259-279, 1967. 5-HT (serotonin) physiology and related drugs. *Curr.*



Opin. Gastroenterol. v. 16, p. 113-120, 2000.

GERSHON, M. D.; KIRCHGESSNER, A. L. Identification, characterization and projections of intrinsic primary afferent neurons of the submucosal plexus: Activity-induced expression of c-fos immunoreactivity. *Journal of the Autonomic Nervous System*, v. 33, p. 185-187, 1991.

GERSHON, M. D.; TACK, J. The Serotonin Signaling System: From Basic Understanding To Drug Development for Functional GI Disorders. *Gastroenterology*, v. 132, p. 397-414, 2007.

GOODMAN, A.; GILMAN, P. As bases farmacológicas da terapêutica. 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996.

GREEN, T.; DOCKRAY, G. J.

Characterization of the peptidergic afferent innervation of the stomach in the rat, mouse, and guinea-pig. *Neuroscience*, v. 25, p. 181-193, 1988.

GRONSTARD, K. O. et al. The effects of vagal nerve stimulation on endoluminal release of serotonin and substance P into the feline small intestine. *Scand. J. Gastroenterol.* v. 20, p. 163-169, 1985.

GROAT, W. C.; KRIER, J. An electrophysiological study of the sacral parasympathetic pathway to the colon of the cat. *J. Physiol.* v. 260, p. 425-445, 1976. The sacral parasympathetic reflex pathway regulating colonic motility and defaecation in the cat. *J. Physiol.* v. 276, p. 481-500, 1978.

GRUNDY, D.; BLACKSHAW, L. A.; HILLSLEY, K. Role of 5-hydroxytryptamine in gas-



trointestinal chemosensitivity. *Dig. Dis. Sci.* v. 39, n. 12, p. S44-S47, 1994.

GRUNDY, D.; SCRATCHERD, T. Sensory afferents from the gastrointestinal tract. In: SCHULTZ, S. G. *Handbook of Physiology: The Gastrointestinal System, Motility and Circulation*. Bethesda: American Physiological Society, 1989. p. 593-620.

HALPERT, A. et al. Clinical response to tricyclic antidepressants in functional bowel disorders is not related to dosage. *Am. J. Gastroenterol.* v. 100, p. 664-671, 2005.

HARA, J. R. et al. Enteroendocrine cells and 5-HT availability are altered in mucosa of guinea pigs with TNBS ileitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* v. 287, p. G998-G1007, 2004.

HILLSLEY, K.; GRUNDY, D. Sensitivity to 5-hydroxytryptamine in different afferent subpopulations within mesenteric nerves supplying the rat jejunum. *J. Physiol.* v. 509, p. 717-727, 1998.

HILLSLEY, K.; KIRKUP, A. J.; GRUNDY, D. Direct and indirect actions of 5-hydroxytryptamine on the discharge of mesenteric afferent fibers innervating the rat jejunum. *J. Physiol.* v. 506, p. 551-561, 1998.

HOLZER, P. et al. Essential role of vagal afferents in the central signalling of a gastric mucosal acid insult. In: KRAMMER, H. J.; SINGER, M. V. *Neurogastroenterology*. Dordrecht: From the Basics to the Clincs. Kluwer Academic Publishing, 2000. p. 697-707.



- HOLZER, P. et al. Inflammation and gut hypersensitivity: peripheral mechanisms. *Gastroenterol.* v. 14, p. 32-45, 2001.
- HOUGHTON, L. A. et al. Increased platelet depleted plasma 5-hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut*, v. 52, p. 663. *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR, Umuarama*, v. 18, n. 1, p. 33-42, 2014.
- HUSSAIN, M. A.; MITRA, K. A. Effect of aging on tryptophan hydroxylase in rat brain: implications on serotonin level. *Drug Metabolism and Disposition*, v. 28, n. 9, p. 1038-1042, 2000.
- JACOBS, B. L.; AZMITIA, E. C. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiological Reviews*, v. 72, p. 165-229, 1992.
- JIN, J. G.; FOXX-ORENSTEIN, A. E.; GRIDER, J. R. Propulsion in guinea pig colon induced by 5-hydroxytryptamine (HT) via 5-HT₄ and 5-HT₃ receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* v. 288, p. 93-97, 1999.
- JULIUS, D. et al. Ectopic expression of the serotonin 1c receptor and the triggering of malignant transformation. *Science*, v. 244, p. 1057-1062, 1989.
- JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- KALL, E.; LINDSTROM, E.; MARTINEZ, V. The serotonin reuptake inhibitor citalopram does not affect colonic sensitivi-



ty or compliance in rats. *Eur. J. Pharmacol.* v. 570, p. 203-211, 2007.

KHALIL, E. M.; DE ANGELIS, J.; ISHII, M.; COLE, P. A. Mechanism-based inhibition of the melatonin rhythm enzyme: pharmacologic exploitation of active site functional plasticity. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America*, v. 96, n. 22, p. 12418-12423, 1999.

KYRLAGKITSIS, I. KARAMANOLIS, D. G. Pathophysiology of Irritable bowel syndrome: The role of brain-gut axis and serotonergic receptors. *Annals of gastroenterology*, v. 15, n. 3, p. 248-252, 2002.

KEGG. Enzyme 2.3.1.87. Disponível em: http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?ec:2.3.1.87.

Acesso em: 30 out. 2022.

KIM, M. et al. D-glucose releases 5-hydroxytryptamine from human BON cells as a model of enterochromaffin cells. *Gastroenterology*, v. 121, p. 1400-1406, 2001.

KIM, D. Y.; CAMILLERI, M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am. J. Gastroenterol.* v. 95, p. 2698-2709, 2000.

KIRCHGESSNER, A. L.; LIU, M. T.; GERSHON, M. D. In situ identification and visualization of neurons that mediate enteric and enteropancreatic reflexes. *J. Comp. Neurol.* v. 371, p. 270-286, 1996.

KIRCHGESSNER, A. L.; TAMIR, H.; GERSHON, M. D. Identification and stimulation



by serotonin of intrinsic sensory neurons of the submucosal plexus of the guinea pig gut: activity-induced expression of Fos immunoreactivity. *J. Neurosci.* v. 12, p. 235-249, 1992.

KUWAHARA, A.; KUWAHARA, Y.; KADOWAKI, M. Analysis of FK1052, a new potent 5HT3 and 5HT4 receptor dual antagonist of guinea-pig distal colon. *Biomed. Res.* v. 3, p. 205-210, 1994.

LAM, D. D.; HEISLER, L. K. Serotonin and energy balance: molecular mechanisms and implications for type 2 diabetes. *Expert Rev. Mol. Med.* v. 9, n. 5, p. 1-24, 2007.

LAM, D. D, PRZYDZIAL, M. J, RIDLEY, S. H, YEO, G. S. H, ROSHFORD, J. J, O'RAHILLY, S, HEISLER, L. K. Serotonin

5-HT2C Receptor Agonist Promotes Hypophagia via Downstream Activation of Melanocortin 4 Receptors. *Endocrinology* 2008.

LARSSON, M. H. et al. Elevated motility-related transmucosal potential difference in the upper small intestine in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* v. 19, n. 10, p. 812-820, 2007.

LAUFFER, A. Tradução e validação para o português do Brasil do questionário “Patient Assessment Of Upper Gastrointestinal Disorders-Quality Of Life (PAGI-QOL)” em pacientes dispépticos funcionais. 2010. Dissertação (Mestrado em Medicina: Ciências em Gastroenterologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Porto Alegre, 2010.



LEGAY, C.; SAFFREY, M. J.; BURNSTOCK, G. Coexistence of immunoreactive substance P and serotonin in neurons of the gut. *Brain Res.* v. 302, p. 379-382, 1984.

LESURTEL, M. et al. Role of serotonin in the hepatogastrointestinal tract: an old molecule for new perspectives. *Cell Mol. Life Sci.* v. 65, p. 940-952, 2008.

LEHNINGER, A.; NELSON, D. L.; COX, M. M. *Princípios de bioquímica.* 6 ed. São Paulo: Artmed, 2006.

LI, Y. et al. Serotonin released from intestinal enterochromaffin cells mediates luminal non-cholecystinin-stimulated pancreatic secretion in rats. *Gastroenterology*, v. 118, p. 1197- 1207, 2000.

LI, Y. et al. Hypothalamic regulation of pancreatic secretion is mediated by central cholinergic pathways in the rat. *J. Physiol.* v. 552, n. 2, p. 571-587, 2003.

LIN, J.; KUNZE, W.; STANIZ, A. Inflammation of mouse jejunum induces long term excitation in DRG neurons projecting to the viscera. *Gastroenterology*, v. 126A, p. 896, 2004.

MAIER, S. F. et al. The role of the vagus nerve in cytokine-brain communication. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* v. 840, p. 289-300, 1998.

MANCINI, M.D. Halpern A. Aspectos Fisiológicos do Balanço Energético. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002; 46(3):230-248.

MARTINS, A. C. C. L.; SILVA,



- T. M.; GLORIAM, B. A. Determinação simultânea de precursores de serotonina – triptofano e 5-hidroxitriptofano – em café. *Química Nova*, v. 33, n. 2, p. 316-320, 2010.
- MARTINS, A. C. C. L. Determinação de precursores da serotonina - triptofano e 5-hidroxitriptofano - em café por clae-pariônico. 2008. 98f. Dissertação (Mestrado em Ciências de Alimentos) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.
- MAS, A.; GUILLAMON, J. M.; TORIJA, M. J.; BELTRAN, G.; CEREZO, A. B.; TRONCOSO, A. M.; GARCIA-PARRILLA, M. C. Bioactive compounds derived from the yeast metabolism of aromatic amino acids during alcoholic fermentation. *BioMed Research International*, v. 2014, p. 1-7, 2014.
- MEARIN, F. et al. Spittling irritable bowel syndrome: from original Rome to Rome II criteria. *Am. J. Gastroenterol.* v. 99, p. 122-130, 2004.
- MELO, S. R. Neuroanatomia: pintar para aprender. São Paulo: Roca, 2010.
- MICHL, T. et al. Vagal afferent signaling of a gastric mucosal acid insult to medullary, pontine, thalamic, hypothalamic and limbic, but not cortical, nuclei of the rat brain. *Pain*, v. 92, p. 19-27, 2001.
- MOHAMMAD-ZADEH, L. F.; MOSES, L.; GWALTNEYBRANT, S. M. Serotonin: a review. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* v. 31, n. 3, p. 187-99, 2008.



MORRISSEY, J. J.; WALKER, M. N.; LOVENBERG, W. The absence of tryptophan hydroxylase activity in blood platelets. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* v. 154, p. 496-499, 1977.

NADA, O.; TOYOHARA, T. An immunohistochemical study of serotonin-containing nerves in the colon of rats. *VEDOVATO et al.* 42 *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 18, n. 1, p. 33-42.

NADAL-VICENS, M.; CHYUNG, H. J.; TUNER, J. T. Farmacologia da neurotransmissão serotoninérgica e adrenergica central. In: GOLAN, D. E.; TASHJIAN, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. *Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

NASCIMENTO JÚNIOR, E. B. Avaliação do papel da 5-hidroxitriptamina (5-HT) no processamento periférico da resposta nociceptiva. 2011. 79 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) –Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

NAVES, A.; Paschoal V. Regulação Funcional da Obesidade. *Com Scientiae Saúde* 2007; 6(1):189-99.

OHMAN, L.; SIMRÉN, M. New insights into the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Digestive and Liver Disease*, v. 39, n. 3, p. 201-215, 2007.

PAN, H.; GERSHON, M. D. Activation of intrinsic afferent pathways in submucosal ganglia



- of the guinea pig small intestine. 233, 2004.
- J. Neurosci. v. 20, p. 3295-3309, 2000.
- PASSOS, M. C. F.; RAMOS, A. F. P. Patogenia dos distúrbios gastrointestinais funcionais. Gastroenterologia: da patogenia à prática clínica. 2006. p. 21-34.
- RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. Farmacologia. 8 ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- RAYBOULD, H. E. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut: I. Sensing of lipid by the intestinal mucosa. Am. J. Physiol. v. 277, p. G751-G755, 1999.
- ROSSI, L.; TIRAPEGUI, J. Implicações do sistema serotoninérgico no exercício físico. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 48, n. 2, p. 227-
- SANDERS-BUSH, E. S.; MAYER, S. E. Agonistas e antagonistas dos receptores da 5-hidroxitriptamina (serotonina). In: GOODMAN, A., GILMAN, P. As bases farmacológicas da terapêutica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 183, 1998.
- SCHWERTZ, I.; BRADESI, S.; MAYER, E. A. Current insights into pathophysiology of irritable bowel syndrome. Curr. Gastroenterology Reports, v. 5, p. 331-336, 2003.
- SENGUPTA, J. N.; GEBHART, G. F. Gastrointestinal afferent fibers and sensation. In: JOHNSON, L. (Ed.). Physiology of the Gastrointestinal tract. New York: Raven Press, 1994.



SIDHU, M.; COOKE, H. J. Role for 5-HT and ACh in submucosal reflexes mediating colonic secretion. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* v. 269, p. G346-G351, 1995.

SUGIAR, T.; BIELEFELDT, K.; GEBHART, G. F. TRPV1 function in mouse colon sensory neurons is enhanced by metabotropic 5-hydroxytryptamine receptor activation. *J. Neurosci.* v. 24, p. 9521-9530, 2004.

SZURSZEWSKI, J. H.; MILLER, S. M. Physiology of prevertebral ganglia. In: JOHNSON, L. R. *Physiology of the gastrointestinal tract*. 3. ed. New York: Raven Press, 1994.

TAMIR, H. et al. Human serotnectin: a blood glycoprotein that binds serotonin and is associated with platelets and white blood

cells. *J. Cell Sci.* v. 73, p. 187-206, 1985.

THOMAS, D. P.; VANE, J. R. 5-hydroxytryptamine in the circulation of the dog. *Nature*, v. 216, p. 335-338, 1967.

TORTORA, G. J.; NIELSEN, M. T. *Princípios de anatomia humana*. 12 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

VAN KUYK, E. M. et al. Defecation problems in children with Hirschsprung's disease: a biopsychosocial approach. *Pediatric Surgery International*, New York, v. 16, n. 5, p. 312-316, 2000.

WALTHER, D. J. et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science*, v. 299, p. 76, 2003.

WARDELL, C. F.; BORN-



TEIN, J. C.; FURNESS, J. B. Projections of 5-hydroxytryptamine-immunoreactive neurons in guinea-pig distal colon. *Cell Tissue Res.* v. 278, p. 379-387, 1994.

WEISBRODT, N. W. Motility of the large intestine. In: JACOBSON, E.; JOHNSON, L. R.; WEISBRODT, N. W. *Gastrointestinal physiology*. St Louis: Mosby, 1997.

WINGREN, U. et al. Endoluminal secretin of serotonin and histamine into the small intestine of normal and nematodeinfected rats. *Biogenic Amines*, v. 5, p. 297-306, 1988.

WOOD, J. D.; ALPERS, D. H.; ANDREWS, P. L. R. *Fundamentals of neurogastroenterology*. *Gut*, v. 45, n. 2, p. II6–II16, 1999.

YANG, M. et al. Serotonin stimulates megakaryocytopoiesis via the 5-HT₂ receptor. *Blood Coagul Fibrinolysis*, v. 7, p. 127-133, 1996.

ZHU, J. X. et al. Intestinal serotonin acts as a paracrine substance to mediate vagal signal transmission evoked by luminal factors in the rat. *J. Physiol.* v. 530, p. 431-442, 2001.

