



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

JULIAN FURTADO SILVA

EVIDÊNCIAS DE INTERAÇÃO ENTRE O EIXO INTESTINO-CÉREBRO E DOENÇA
DE CROHN: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

CAMPINAS
2024

JULIAN FURTADO SILVA

EVIDÊNCIAS DE INTERAÇÃO ENTRE O EIXO INTESTINO-CÉREBRO E DOENÇA
DE CROHN: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas, como parte dos requisitos exigidos
para obtenção do título de Mestra em Ciências.

Orientadora: Professora Doutora Raquel Franco Leal

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA JULIAN FURTADO SILVA, E ORIENTADA
PELA PROF. DRA. RAQUEL FRANCO LEAL

CAMPINAS

2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Si38e Silva, Julian Furtado, 1991-
Evidências de interação entre o eixo intestino-cérebro e doença de Crohn :
uma revisão sistemática / Julian Furtado Silva. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Raquel Franco Leal.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Eixo intestino-cérebro. 2. Doença de Chron. I. Leal, Raquel Franco, 1977-.
II. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Evidence between the gut-brain axis and Crohn's disease : a
systematic review

Palavras-chave em inglês:

Brain-gut axis

Chron's disease

Área de concentração: Cirurgia Translacional

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Raquel Franco Leal [Orientador]

Luiz Roberto Lopes

Giovanna Rosa Degasperi

Data de defesa: 30-07-2024

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-1481-9303>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/0829843823977633>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

JULIAN FURTADO SILVA

ORIENTADORA: RAQUEL FRANCO LEAL

MEMBROS TITULARES:

1. PROF. DR. RAQUEL FRANCO LEAL

2. PROF. DR. LUIZ ROBERTO LOPES

3. PROFA. DRA. GIOVANNA ROSA DEGASPERI

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 30/07/2024

Dedico esta dissertação ao Hugo, meu parceiro de vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Profa. Dra. Raquel Franco Leal pelo apoio e incentivo. Médica e mulher que me inspira pelo seu brilhantismo e dedicação à educação e à medicina. Com ensinamentos além dos profissionais, tanto na sua capacidade de mentorear, quanto na sua exímia capacitação e cuidado daqueles que nos impulsionam na busca da excelência, os pacientes.

Aos colegas do Laboratório de investigação em Doenças Inflamatórias Intestinais, em especial os que me auxiliaram e contribuíram para este trabalho, William, Juliana e Lívia.

À Ana Paula de Moraes e Oliveira, bibliotecária da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, com papel fundamental para a realização deste trabalho.

Ao Amarildo Stabile Junior pela eficiência e disponibilidade em auxiliar todos os alunos da pós-graduação.

Aos meus pais, Silvana e Manoel, minha eterna fonte de inspiração, acolhimento e crescimento. Às minhas queridas irmãs, Lilian, Vivian e Lívian que são o meu porto seguro. Assim como ao Victor e à Bianca que completam essa base.

Ao meu marido, Hugo, parceiro de vida e de trabalho, quem eu tenho o privilégio de compartilhar as lutas e as conquistas. Gentil e amigo, sempre dividindo os pensamentos e sendo meu maior incentivador para seguir em busca dos meus sonhos.

À família Ceccato, família do meu esposo, pelo apoio e acolhimento sempre.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

*“Disciplina é liberdade.
Compaixão é fortaleza.
Ter bondade é ter coragem.”
Renato Russo*

RESUMO

Introdução: O Eixo Intestino Cérebro (EIC) é um complexo sistema de comunicação bidirecional que envolve vias e respostas imunológicas, metabólicas, hormonais e neuronais, possibilitando assim a comunicação entre estímulos intestinais com o Sistema Nervoso Central. Ainda não há total compreensão do funcionamento do EIC, no entanto, estudos recentes evidenciam a associação de Doença de Crohn (DC) e distúrbios neurológicos como distúrbios do sono, doença de Parkinson, demência, entre outros. **Objetivo:** Realizar uma Revisão Sistemática a fim de encontrar evidências sobre a relação entre a DC e o EIC. **Métodos:** Esta Revisão Sistemática foi realizada a partir da busca de estudos publicados entre 2017 e 2024 nas bases de dados: PUBMED, PUBMED PMC, BVS-BIREME, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, EMBASE e COCHRANE. **Resultado:** Foram incluídas 50 pesquisas originais. Entre elas, 20 eram estudos que abordaram métodos de neuroimagem para avaliação de alterações funcionais ou estruturais cerebrais em pacientes com DC. Doenças neurodegenerativas foram o segundo tópico mais abordado nos estudos, com 18 artigos relacionados a diferentes doenças como doença de Parkinson, doença de Alzheimer, demências, Esclerose Lateral Amiotrófica, Esclerose Múltipla e Atrofia Múltipla Sistêmica. Oito artigos abordaram distúrbios do sono relacionados a DC, dois exploraram alterações de Eletroencefalografia, um investigou níveis séricos de Fator Neurotrófico derivado do cérebro e um correlacionou a realização de vagotomia com DC. **Conclusão:** Há um crescente interesse no entendimento da relação da DC com o EIC, com estudos bastante heterogêneos na literatura com diferentes abordagens, desde estudos epidemiológicos quanto estudos sobre a alteração funcional e estrutural do cérebro. Não há um consenso na literatura em relação como a DC se relaciona com o EIC e assim são necessários novos estudos, porém, esta Revisão Sistemática mostrou que é um campo com bastante potencial para auxiliar na avaliação de prognóstico e mesmo etiologia das DC.

Palavras-chave: Eixo intestino-cérebro, Doença de Crohn.

ABSTRACT

Introduction: The Gut-Brain Axis (GBA) is a complex bidirectional communication system involving immune, metabolic, hormonal, and neuronal pathways and responses, enabling communication between intestinal stimuli and the Central Nervous System. The functioning of the GBA is not yet fully understood; however, recent studies highlight the association between Crohn's Disease (CD) and neurological disorders such as sleep disorders, Parkinson's disease, dementia, among others. **Objective:** To conduct a systematic review to find evidence on the relationship between CD and the GBA. **Methodology:** This Systematic Review was conducted by searching for studies published between 2017 and 2024 in the following databases: PUBMED, PUBMED PMC, BVS-BIREME, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, EMBASE, and COCHRANE. **Results:** Fifty original research articles were included. Among them, 20 were studies that addressed neuroimaging methods to evaluate functional or structural brain changes in patients with CD. Neurodegenerative diseases were the second most addressed topic in the studies, with 18 articles related to different diseases such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, dementias, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Multiple Sclerosis, and Multiple System Atrophy. Eight articles addressed sleep disorders related to CD, two explored Electroencephalography changes, one investigated serum levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor, and one correlated vagotomy with CD. **Conclusion:** There is a growing interest in understanding the relationship between CD and the GBA, with highly heterogeneous studies in the literature employing different approaches, from epidemiological studies to studies about functional and structural brain changes. There is no consensus in the literature on how CD relates to the GBA, and thus further studies are necessary. However, this Systematic Review showed that it is a field with significant potential to explain the prognosis and even the etiology of DC.

Key-words: Brain-Gut Axis, Crohn's disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema representativo da barreira epitelial intestinal.....	20
Figura 2: Manifestações Extraintestinais conhecidas da Doença de Crohn.....	21
Figura 3: Esquema representativo do Eixo Intestino-Cérebro ou Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro.....	33
Figura 4: Fluxograma da inclusão dos artigos na Revisão Sistemática.....	36
Figura 5: Gráfico dos temas abordados nos artigos incluídos na Revisão Sistemática.....	37
Figura 6: Resumo dos métodos utilizados para análise funcional ou estrutural cerebral no DC e as doenças e distúrbios neurológicos encontrados nos estudos.....	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação de Montreal.....	24
Tabela 2: Desenvolvimento da pergunta guia da Revisão Sistemática pela metodologia PICO.....	30
Tabela 3: Descritores e termos livres utilizados na estratégia e de busca.....	33
Tabela 4: Complemento da Tabela 4.....	34
Tabela 5: Artigos incluídos na Revisão Sistemática.....	37
Tabela 6: Desfechos dos estudos sobre Distúrbios neurológicos (doenças neurodegenerativas e distúrbios do sono).....	42
Tabela 7: Desfechos dos estudos usando exames de neuroimagem, eletroencefalograma ou análise de nível sérico de FNDC em DC	47
Tabela 8: Desfecho do estudo sobre Vagotomia.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2AB - Ácidos Biliares Secundários
AFMF - Amplitude de Flutuação de Baixa Frequência
AGCC - Ácidos Graxos de Cadeia Curta
AHH - Eixo Adrenal-Hipotalâmico-Hipofisário
AMS - Atrofia Múltipla Sistêmica
BDNF - Fator Neurotrófico derivado do cérebro
BGA - *Brain-Gut Axis*
BHC - Barreira Hemato Cefálica
CD - Crohn's Disease
CI – Colite indeterminada
CDAI - Índice de Atividade da Doença de Crohn
CEI - Células epiteliais intestinais
CF - Conectividade Funcional
CLI - Células linfoides inatas
CPF - Calprotectina Fecal
DA - Doença de Alzheimer
DC – Doença de Crohn
DII - Doença Inflamatória Intestinal
DP - Doença de Parkinson
EEG - Eletroencefalograma
EIC - Eixo Intestino-Cérebro
ELA - Esclerose Lateral Amiotrófica
ERM - Enterorressonância Magnética
ESS - *Epworth Sleepiness Scale*
ETC – Enterotomografia
EUA – Estados Unidos da América
FNDC – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
GWAS - *Genome-wide association study*
HBI - *Harvey Bradshaw Index*

IADC – Índice de Atividade da Doença de Crohn

IL – Interleucina

IFN γ – Interferon Gama

LPS - *Laitinen Pain Scale*

NIHR - *National Institute for Health Research*

PAM - Propagador Aparente Médio

PCR - Proteína C Reativa

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PROSPERO - *International Prospective Register of Systematic Review*

PSQI - *Pittsburg Sleep Quality Index*

ReHo - Homogeneidade Funcional

RMf - Ressonância Magnética Funcional em repouso

RS - Revisão Sistemática

RCU - Retocolite Ulcerativa

SII – Síndrome do Intestino Irritável

SNA - Sistema Nervoso Autônomo

SNC - Sistema Nervoso Central

SNE - Sistema Nervoso Entérico

TGI - Trato gastrointestinal

TH - Célula T Helper

TNF - Fator de Necrose Tumoral

Treg - Células T reguladoras

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

UC - *Ulcerative Colitis*

USI - Ultrassonografia Intestinal

VAS - *Visual Analog Scale*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1. CAUSAS E FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE CROHN.....	17
1.1.1. GENÉTICA:.....	17
1.1.2. FATORES AMBIENTAIS:	18
1.1.3. SISTEMA IMUNE INATO:.....	18
1.1.4. SISTEMA IMUNE ADAPTATIVO:	19
1.1.5. MICROBIOTA INTESTINAL:	20
1.1.6. BARREIRA INTESTINAL	20
1.2. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE CROHN	22
1.3. TRATAMENTO:	26
1.4. EIXO INTESTINO-CÉREBRO	27
1.5. EIXO INTESTINO CÉREBRO E DOENÇA DE CROHN	28
2. OBJETIVOS:	30
2.1. OBJETIVO GERAL:.....	30
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	30
3. JUSTIFICATIVA.....	31
4. MÉTODOS	32
4.1. DESENHO DE ESTUDO	32
4.2. ESTRATÉGIAS PARA ELABORAÇÃO DO MÉTODO	32
4.3. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	33
4.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	33
4.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	33
4.6. ESTRATÉGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA	33
4.7. ESTRATÉGIA DE BUSCA, TRIAGEM E EXTRAÇÃO DE DADOS	34
4.7.1. DESCRITORES UTILIZADOS NA ESTRATÉGIA DE BUSCA	34
4.7.2. BASES DE DADOS PESQUISADAS	35
4.8. SELEÇÃO DOS ESTUDOS PARA ANÁLISE INTEGRAL	37
5. RESULTADOS.....	38
6. DISCUSSÃO.....	54
6.1. DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS	54
6.1.2. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS.....	54
6.1.2.1. Doença de Parkinson e Doença de Crohn.....	54
6.1.2.2. Doença de Alzheimer, outras Demências e Doença de Crohn	55

6.1.2.3. Esclerose Lateral Amiotrófica, Atrofia Múltipla Sistêmica e Esclerose Múltipla	56
6.1.2.4. Distúrbios do sono	57
6.2. ESTUDOS QUE EXPLORAM EXAMES DE NEUROIMAGEM, EEG OU NÍVEL SÉRICO DE FNDC	58
6.2.1. EXAMES DE NEUROIMAGEM	58
6.1.2. ELETROENCEFALOGRAMA E NÍVEL SÉRICO DE FNDC.....	60
6.2. VAGOTOMIA	60
6.3. LIMITAÇÕES E DIFICULDADES DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	61
8. REFERÊNCIAS:.....	63
9. ANEXO	76
9.2. PARECER DE DISPENSA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP	77
9.3. CERTIFICADO DE PUBLICAÇÃO DAS IMAGENS GERADAS NO BIO RENDER	78

1. INTRODUÇÃO

Doença Inflamatória Intestinal (DII) é um termo que compreende o conjunto de doenças inflamatórias, crônicas e idiopáticas que acometem o trato gastrointestinal (TGI), sendo representada principalmente pela Doença de Crohn (DC), Retocolite Ulcerativa (RCU) e Colite indeterminada (CI).

Há mais de 2.000 anos Hipócrates já descrevia múltiplas doenças de origem gastrointestinal e supostamente seria autor da frase “todas as doenças começam no intestino”. Mesmo com diversas descrições de doenças que hoje poderiam ser caracterizadas como DC,(1) foi apenas em 1932 que foi descrita como entidade separada da RCU, caracterizada no trabalho “*Regional ileitis: a pathologic and clinical entity*”, publicação de Leon Ginzburg, Gordon D. Oppenheimer e Burrill B. Crohn(2). Hoje, DC é definida como uma doença inflamatória crônica, transmural, que pode acometer todo o TGI, sendo mais comum no íleo distal e cólon proximal, podendo ter característica de regiões acometidas intercaladas por áreas normais(3).

O curso clínico da DC e da RCU não é previsível, podendo ter diferentes evoluções a depender do paciente. Ambas são caracterizadas por períodos de remissão e de atividade, tendo como principais manifestações clínicas: dor abdominal, diarreia e perda de peso. Outros sinais comuns são anemia, desnutrição, febre e sangue nas fezes. Apesar de terem muitas similaridades entre as duas doenças, apresentam diferenças significantes. Na DC encontramos inflamação transmural, podendo acometer todo o TGI, o que inclui da boca ao ânus. Já a RCU é limitada à mucosa e submucosa do cólon e reto(4). Ambas causam grande impacto na qualidade de vida dos pacientes e sobre os sistemas de saúde(5). A colite indeterminada se enquadra naquela que não é definida como DC ou RCU por meio de critérios endoscópicos ou histológicos.

As DIIs apresentaram maior prevalência em países ocidentais durante o século XX, emergindo como um desafio de saúde pública, acometendo cerca de 1,5 milhão de pessoas nos Estados Unidos da América (EUA) e 2 milhões em países Europeus. No entanto estudos mostram o aumento da prevalência e incidência em todo o mundo a partir do século XXI, inclusive no Brasil(6, 7).

As DIIs podem surgir em qualquer idade e acomete tanto homens quanto mulheres, ocorrendo com maior frequência na faixa etária entre 20-30 anos no caso da DC, e na RCU, é mais frequente entre 30-40 anos(4). Apesar de serem

consideradas doenças de características primariamente intestinais, são conhecidas uma série de manifestações extraintestinais e sua fisiopatologia ainda não foi completamente elucidada(8). As DII também são consideradas doenças de causas multifatoriais que incluem fatores genéticos, ambientais e predisposições individuais (microbiota intestinal, fatores imunológicos)(9).

Evidências recentes indicam que o Eixo Intestino Cérebro (EIC) pode ter importante influência na fisiopatologia e manifestação da DC. O EIC é um complexo sistema de comunicação bidirecional que inclui o Sistema Nervoso Central (SNC) – cérebro e medula espinhal, Sistema Nervoso Autônomo (SNA), Sistema Nervoso Entérico (SNE) e o eixo Adrenal Hipotalâmico-Hipofisária (AHH)(10), possibilitando a comunicação bidirecional entre estímulos intestinais, como respostas imunológicas, metabólitos oriundos da microbiota intestinal e controle da função motora e secretiva intestinal com o SNC (10, 11).

Ainda não há total compreensão do funcionamento do EIC, principalmente no que se refere à sua interação com a microbiota intestinal e respostas imunológicas intestinais. No entanto, o interesse pelo assunto acerca da relação EIC e DC, mesmo sendo ainda relativamente recente, se traduz pela grande variedade de tópicos abordados na literatura, onde encontramos estudos direcionados a uma gama de alterações ou doenças neurológicas, como a doença de Parkinson, doença de Alzheimer, distúrbios do sono além de avaliação de alteração neuroanatômicas em pacientes com DC(12-15).

1.1. Causas e fisiopatologia da doença de Crohn

A DC é uma condição complexa que supostamente resulta da interação entre predisposição genética, influências ambientais e alterações da microbiota intestinal. Essa combinação resultaria em desregulação das respostas imunes inatas e adaptativas, levando a danos da mucosa intestinal e comprometimento da função da barreira epitelial(16).

1.1.1. Genética:

Estudo de Associação de Genoma Completo, ou *Genome-wide Association Study* (GWAS) é uma abordagem utilizada a fim de identificar variantes genéticas que estão associadas a doenças ou características específicas no genoma de uma população, combinando desenhos de estudo epidemiológicos com técnicas de análise

genética molecular (17). GWAS mudou fundamentalmente a pesquisa em genética humana pela introdução de grandes consórcios de pesquisadores colaboradores. Esses estudos possibilitaram a identificação de mais de 200 alelos ligados à DII, com 37 específicos para a DC(18-20).

No entanto, mesmo com significativo avanço dos estudos genéticos, apenas 13,1% da herdabilidade da doença é explicada por fatores genéticos. Dessa maneira, a consideração de fatores ambientais e epigenéticos é essencial no entendimento do desenvolvimento da doença(18, 21).

1.1.2. Fatores ambientais:

O tabagismo é o fator ambiental mais estudado, e está associado ao aumento de duas vezes no risco de DC em países ocidentais, (22) associado também ao início precoce da doença, maior necessidade de tratamento cirúrgico e maior recorrência pós-operatória. No entanto, a associação não é unânime, já que em países da Ásia e África mostram uma incidência muito menor de DC mesmo apresentando altas taxas de tabagismo; por outro lado, países do norte da Europa apresentam alta incidência de DC apesar das baixas taxas de tabagismo (23).

Fatores dietéticos como a redução da ingestão de fibras com a ocidentalização da dieta (24), com aumento do consumo de alimentos ultraprocessados, com maior teor de gordura, aditivos alimentares e baixo teor de fibras estão sendo estudados como indutores da redução da diversidade da microbiota intestinal, levando à disbiose associada ao desenvolvimento da DC(25).

Outros fatores ambientais associados ao aumento de DC incluem a exposição a antibióticos na infância (26), uso de contraceptivos orais (27), aspirina e anti-inflamatórios não esteroidais (28), enquanto o uso de estatinas foi associado a redução do risco de desenvolvimento de DC em pacientes idosos (29). A amamentação também foi associada a redução do risco de DC, embora os resultados dos estudos ainda sejam inconsistentes (30).

1.1.3. Sistema imune inato:

A interação complexa entre células do sistema imune inato, como células linfóides inatas (CLI), neutrófilos, células dendríticas, monócitos e macrófagos desempenham papel fundamental na DC. Mutações em genes como NOD2, ATG16L1, LRRK2, XBP1 e IRGM afetam a função das células de Paneth, incluindo

desregulação na secreção de proteínas antimicrobianas e contribuindo para inflamação crônica (31).

Os receptores tipo NOD desempenham função de defesa contra fragmentos bacterianos, ativando a produção de citocinas. Em condições inflamatórias as células dendríticas aumentam a expressão de receptores como TLR2 e TLR4, produzindo citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a inflamação na DC (32). Macrófagos intestinais são importantes na remoção de células apoptóticas e remodelação tecidual (33), já os neutrófilos são importantes na resposta a estímulos microbianos e modulação da resposta adaptativa. CLIs estão envolvidas na integridade da barreira intestinal, produzindo citocinas como $\text{TNF}\alpha$, IL-17, IL-22 e Interferon- γ . As ILC3 e ILC1 foram implicadas na patogênese da DC (34-36). CLIs isoladas do cólon inflamado de pacientes com DC mostraram aumento da expressão de citocinas das ILC3 (IL17A e IL22), receptores de citocinas (IL23R) e fatores de transcrição (RORC e AHR) (35).

Acredita-se que essas células teriam desregulação de suas funções em pacientes com DC, levando ao estado pró inflamatório, contribuindo para a inflamação crônica do intestino.

1.1.4. Sistema imune adaptativo:

O sistema imunológico inato fornece mecanismos para a detecção e eliminação rápida de patógenos. Já a imunidade adaptativa envolve interação entre células apresentadoras de antígenos e linfócitos T e B, que facilitam vias efetoras imunológicas específicas para patógenos e geração de memória imunológica (37).

As células T auxiliares CD4-positivas podem ser classificadas funcionalmente como células T helper 1 (TH1), TH2, Treg, TH17, Tfh e TH9 (38). Na DC há respostas excessivas de células TH1 e TH17 a citocinas pró-inflamatórias como IL-12, IL-18 e IL-23, que são produzidas por células apresentadoras de antígenos e macrófagos. TH1 e TH17 secretam as citocinas pró-inflamatórias IL-17, IFN γ e TNF, que perpetuam a inflamação estimulando a produção de TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18 por outras células, como macrófagos, células endoteliais e monócitos (39). Células TH17 ativadas por IL-23 são patogênicas, produzindo citocinas inflamatórias e inibindo e comprometendo Treg intestinais. A produção de anticorpos mediada por células B na DC ativa é aumentada, tanto em nível de circulação como de mucosas, mas o papel patogênico dos linfócitos B na DC permanece incerto (39, 40).

1.1.5. Microbiota intestinal:

O intestino humano hospeda grande variedade de organismos microbianos, incluindo bactérias, vírus, fungos e protozoários, formando a microbiota intestinal (41). A maioria das bactérias no intestino pertence a quatro grupos principais - *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria*, (42) sendo *Bacteroidetes* e *Firmicutes* os mais comuns em adultos saudáveis (43). Estas bactérias desempenham papéis cruciais na proteção contra patógenos, na nutrição, no metabolismo e no sistema imunológico (41).

Quando há desequilíbrio na composição e função destas bactérias, ocorre a disbiose. Esta condição pode impactar na interação entre o hospedeiro e as bactérias, assim como causar desregulação no sistema imunológico. Evidências crescentes sugerem que a disbiose está relacionada a DC, já que pacientes doentes apresentam composição bacteriana diferente em comparação com indivíduos saudáveis, exibindo uma redução de bactérias com propriedades anti-inflamatórias e aumento de bactérias com propriedades inflamatória (44, 45).

Uma representação reduzida de *Firmicutes* e *Bacteroidetes* e uma super-representação de enterobactérias na microbiota de pacientes com DC foram descritas (46). Além disso, *Escherichia coli* aderente-invasiva foi associado ao aumento do risco de DC (por supercolonização de células epiteliais), enquanto *Faecalibacterium prausnitzii* foi associado a proteção contra a DC (por produção de butirato) (47, 48). É importante salientar a influência genética da interação entre a microbiota intestinal e o microambiente mucoso da parede intestinal na DC, já que genes relacionados a DC podem alterar a composição da microbiota intestinal e influenciar significativamente em mecanismos imunopatogênicos presentes na doença, como a desregulação da integridade da barreira intestinal (49).

1.1.6. Barreira intestinal

O TGI está continuamente exposto a antígenos, sendo eles resultados de alimentação, patógenos, toxinas, ameaças potenciais e microorganismos comensais da microbiota intestinal, sendo eles fundamentais para a regulação do sistema imunológico (**Figura 1**). Todavia, esses antígenos e micróbios estão fisicamente separados do hospedeiro e de suas células imunes por uma única camada de células epiteliais intestinais (CEI). Sinais e estímulos oriundos da população comensal

influenciam na função, diferenciação e sobrevivência das CEI e são importantes na regulação da função de barreira das mesmas para manutenção da homeostase intestinal(50).

O epitélio intestinal é formado por uma população heterogênea mantida por células-tronco que reabastecem as CEIs diferenciadas que se desprendem no lúmen continuamente. As junções de oclusão (ou *tight junctions*, no inglês) são fundamentais na função de barreira e permeabilidade epitelial e podem apresentar defeitos em pacientes com DC (51). Outro fator essencial para a barreira física é a camada de muco produzida pelas células caliciformes que dificulta substancialmente que os microorganismos se associem diretamente às CEIs além da produção de fatores antimicrobianos como REG-3- γ (52).

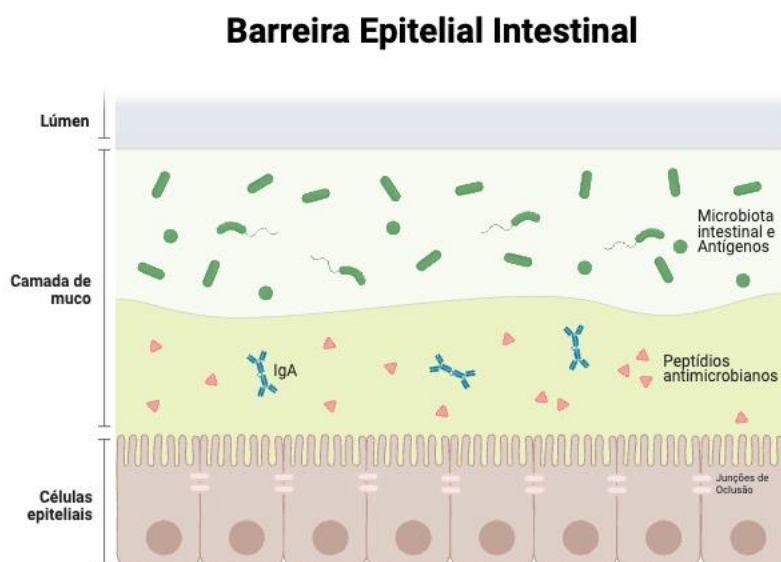


Figura 1. Esquema representativo da barreira epitelial intestinal. Imagem gerada por meio do software Biorender.

Essa proteção pode ser prejudicada em pacientes com DC, por emulsificantes presentes na dieta (comum nas dietas ocidentais) (53) ou por mutações do gene MUC2, facilitando a translocação bacteriana (54). Defeitos em genes como ATG16L1 e IRGM, relacionados à autofagia, também são identificados como fatores de risco para a DC (19), sendo a autofagia importante para prevenção da disseminação de bactérias invasivas por meio da degradação de conteúdos citoplasmáticos indesejados que são direcionados ao lisossomo(55).

As células imunes têm a capacidade de influenciar a função e diferenciação das CEIs para garantir a integridade de barreira, combater infecções e manter a homeostase tecidual (56, 57). Além disso, as CEIs possuem receptores NLRs (Receptores tipo NOD, ou *NOD-like receptors* no inglês) que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos intracelulares. A ativação de receptores NOD1/NOD2 em IECs resulta na produção de AMPs (peptídeos antimicrobianos, ou *anti-microbial peptides*), citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias(58). -58-A expressão adequada de NOD1 e NOD2 nas IECs é fundamental para a saúde intestinal, e mutações associadas a estes genes estão fortemente ligadas ao desenvolvimento de inflamação intestinal e DC (19, 59, 60).

1.2. Apresentação clínica e diagnóstico da doença de Crohn

Os sintomas da DC podem variar a depender da localização da doença, da gravidade e do comportamento da inflamação, e apresenta caráter insidioso. O quadro típico é o de um paciente jovem com dor abdominal no quadrante inferior direito, com perda de peso e diarreia crônica, podendo ainda apresentar anorexia, febre e fadiga. Quando há acometimento colorretal pode apresentar sangramento retal ou diarreia sanguinolenta. A DC pode estar presente em qualquer região do TGI, sendo o íleo distal e o colón proximal as regiões mais acometidas. A doença perianal pode se manifestar por meio de lesões no canal anal ou fístulas, podendo ter a presença de abscessos. Além de sintomas gastrointestinais, até 43% dos pacientes podem ter manifestações extraintestinais (**Figura 2**) (40).

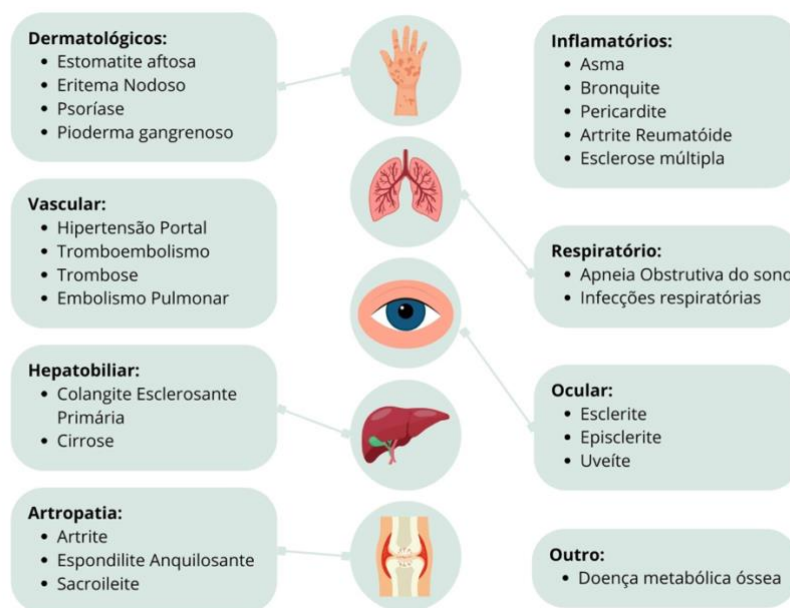


Figura 2: Manifestações Extraintestinais conhecidas da doença de Crohn, imagem feita pela autora, adaptada de Roda et al (40).

Mesmo a DC sendo bem caracterizada na literatura, seu diagnóstico pode ser desafiador, já que não há um único achado específico e não apresenta características patognomônicas. Assim, há necessidade de avaliação completa que considera a história clínica minuciosa, o exame físico e testes diagnósticos adicionais, como ensaios para biomarcadores sorológicos e fecais, exames de imagem e endoscópicos, além da avaliação histológica de biópsia.

A ileocolonoscopia é o padrão-ouro para o diagnóstico da DC e permite a coleta de amostras de tecido para avaliação histológica (61). Os achados endoscópicos incluem inflamação segmentar, úlceras longitudinais e serpiginosas. Um sinal típico da DC é o chamado padrão de “pedras de calçamento” (*cobblestone*, no inglês), onde encontramos úlceras serpiginosas intercaladas com mucosa edemaciada. Os achados histológicos que permitem o diagnóstico incluem sinais de inflamação crônica focal, infiltrado inflamatório transmural, irregularidade e distorção das criptas, granulomas e arquitetura irregular das vilosidades se doença presente no íleo terminal. Um objetivo terapêutico importante da DC é a cicatrização da mucosa, assim a colonoscopia ganhou importante papel no monitoramento da atividade da doença (62).

Outros métodos de imagem podem ser usados a fim de avaliação e extensão da DC, como é o caso da Ultrassonografia Intestinal (USI), Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Elas permitem a avaliação de complicações (estenoses, abscessos e fístulas) e possuem alta precisão para o diagnóstico de DC (63).

Os biomarcadores são ferramentas não invasivas úteis que podem fornecer informações adicionais no tratamento de pacientes com DC. Embora ainda falte dados sobre sua utilidade no diagnóstico da doença, eles podem futuramente auxiliar os médicos em decisões e intervenções precoces, ajudando a caracterizar a gravidade e o prognóstico da doença (64).

A proteína C reativa (PCR) é um marcador sorológico que indica inflamação aguda não específica na DC e é produzida principalmente pelos hepatócitos em resposta a citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF e IL-1 β , podendo ser útil para monitorar a atividade da doença em pacientes com DC (65). É relevante destacar que cerca de um terço dos pacientes com DC apresentam níveis normais de PCR mesmo com a doença ativa, enquanto outro terço tem níveis elevados de PCR apesar da doença clinicamente inativa.

A calprotectina fecal (CPF) é uma proteína antimicrobiana complexa que constitui 60% da proteína citosólica em neutrófilos e é liberada durante a inflamação aguda e crônica da parede do TGI(66). Ela tem alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico da DC e pode ser útil para diferenciar a doença da síndrome do intestino irritável (SII) (67). Apesar da falta de valores de corte validados, a dosagem da CPF juntamente com a PCR se correlaciona bem com a atividade endoscópica e são úteis para monitorar a atividade da doença, avaliar a resposta ao tratamento, prever recidivas clínicas e recorrência pós-operatória (68). O valor de corte para de CPF para diferenciar inflamação mucosa varia entre 50 e 250 μ g/g, dependendo do ensaio utilizado (69).

O Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC ou CDAI, na sigla em inglês) é um índice de atividade clínica usado para avaliar os sinais dos pacientes, atribuindo uma pontuação ponderada para oito variáveis clínicas ou laboratoriais. Os sintomas nem sempre se correlacionam com a avaliação objetiva da atividade da doença, como endoscopia, imagens transversais ou biomarcadores (PCR ou CPF) (70). Portanto, os sintomas isolados geralmente não devem guiar as decisões terapêuticas. A gravidade levará em consideração o efeito no paciente de maneira individual, as complicações

cumulativas e as ressecções cirúrgicas, a incapacidade produzida, a carga inflamatória e o curso da doença.

Uma vez o paciente tendo o diagnóstico de DC estabelecido, a atividade, extensão e comportamento da doença devem ser classificados de acordo com os critérios mencionados acima. A Classificação de Montreal da DC é um sistema utilizado para categorizar e descrever a doença com base nestes critérios (**Tabela 1**). Ela foi desenvolvida para padronizar a descrição da doença em estudos clínicos e na prática clínica (71).

Tabela 1: Classificação de Montreal(71)

CLASSIFICAÇÃO DE MONTREAL	
Idade do diagnóstico (A):	
Menor ou igual a 16 anos:	A1
Entre 17 e 40 anos:	A2
Maior ou igual a 40 anos:	A3
Localização (L):	
Íleo terminal:	L1
Cólon:	L2
Íleo e Cólon:	L3
Tubo digestivo superior:	L4
Comportamento da doença (B)	
Não estenosante e não penetrante:	B1
Estenosante:	B2
Penetrante:	B3
Modificadores (p)	
Não estenosante e não penetrante com doença perianal:	B1p
Estenosante com doença perianal:	B2p
Penetrante com doença perianal:	B3p

A DC é classificada em diferentes fenótipos, que descrevem características específicas da doença em cada paciente, sendo eles:

- Inflamatório: caracterizado por inflamação no revestimento do TGI. Os sintomas incluem dor abdominal, diarreia e perda de peso.

- Estenosante: caracterizado por estreitamento ou estenose de uma parte do trato gastrointestinal devido à inflamação crônica e ao tecido cicatricial. Pode resultar em obstrução intestinal.
- Penetrante: caracterizado pela formação de fístulas, que são conexões anormais entre diferentes partes do TGI ou entre este e outros órgãos ou parede intestinal. Também pode envolver a formação de abscessos.

Estes fenótipos podem ocorrer de forma isolada ou em combinação em um mesmo paciente, e a sua identificação é importante para orientar o tratamento e prever o curso da doença (40).

1.3. Tratamento:

O tratamento da DC visa o controle dos sintomas, modificação do curso da doença, além de indução e manutenção da remissão por maior tempo possível. A remissão é a cicatriz completa da mucosa intestinal, normalização dos parâmetros inflamatórios e desaparecimento dos sintomas (72). A modificação do curso da doença se traduz pela prevenção de complicações em longo prazo, como perfurações intestinais, úlceras, fístulas, estenoses e câncer, reduzindo consequentemente a necessidade de internações hospitalares e tratamento cirúrgico, além da busca de menor impacto da doença na qualidade de vida do paciente (73).

Por muitas décadas os corticosteroides, como budesonida e prednisona, foram os pilares do tratamento da DC. Estes agentes são recomendados em caso de DC ileal leve a moderada e da DC ileocolônica moderada e grave. Eles são importantes no controle de crises agudas e a supressão e modulação da resposta inflamatória. No entanto, seu uso é limitado a curto prazo devido aos seus potenciais efeitos colaterais, sendo preferidas outras terapias de manutenção (40).

A mesalazina foi aprovada pela FDA em 1987 para o tratamento da DC. No entanto, há falta de evidências quanto à eficácia da mesalazina na indução ou manutenção da terapia na DC. Os antibióticos são indicados no caso de complicações perianais, como abscessos, no entanto há falta de evidências quanto à eficácia dos antibióticos na redução da inflamação na DC (40).

Imunossupressores e imunobiológicos têm mostrado eficácia na terapia de manutenção da DC. O uso de tiopurinas é limitado à manutenção da remissão da DC

(74). Atualmente, o metotrexato tem sido cada vez mais utilizado em combinação com agentes anti-TNF para prevenir a imunogenicidade em relação a essas terapias biológicas, embora sua eficácia na terapia combinada exija maiores investigações (75). Em geral, terapias biológicas, como agentes anti-TNF, ustekinumabe e vedolizumabe, são preferidas às tiopurinas na prática clínica, especialmente em pacientes de alto risco, e são usados para indução e/ou manutenção da terapia no manejo da DC (76).

O desenvolvimento de terapias biológicas foi um marco de mudança no tratamento da DC, induzindo a remissão e resultando em taxas de resposta superiores quando comparado com as terapias anteriores. As terapias anti-TNF (infliximabe, adalimumabe e certolizumabe) revolucionaram o tratamento da DC nas últimas duas décadas. Com a introdução de biossimilares de infliximabe e adalimumabe, estes agentes se tornaram cada vez mais disponíveis em muitos lugares do mundo. Novos agentes biológicos, como ustekinumabe e vedolizumabe, são exemplos eficazes e aprovados para o tratamento da DC moderada a grave (77). Os agentes anti-TNF são ainda a terapia de primeira linha em pacientes de alto risco, devido a décadas de experiência clínica, incluindo experiência clínica de eficácia e baixa incidência de eventos adversos (78).

1.4. Eixo Intestino-Cérebro

O EIC, ou Eixo Microbiota Intestino Cérebro, é um complexo sistema de comunicação bidirecional que envolve vias e respostas imunológicas, metabólicas, hormonais e neuronais (**Figura 3**) (79). Essa rede inclui o Sistema Nervoso Central (SNC) – cérebro e medula espinhal, Sistema Nervoso Autônomo (SNA), Sistema Nervo Entérico (SNE) e o eixo adrenal hipotalâmico-hipofisária (AHH) (10). Ele desempenha papel crucial na regulação de várias funções intestinais, como motilidade, secreção de hormônios e controle da permeabilidade intestinal, bem como na regulação de funções cerebrais, como comportamento, regulação do sono e resposta ao estresse(80).

O SNE controla funções intestinais como a contração muscular para mover o alimento, a secreção de fluidos e a absorção de nutrientes. Ele também pode enviar sinais ao cérebro sobre o estado do intestino, como a presença de alimentos, bactérias ou sinais inflamatórios. O nervo vago é uma importante via de comunicação entre o intestino e o cérebro. Ele transmite sinais sensoriais do intestino para o cérebro

e sinais motores do cérebro para o intestino. Esses sinais podem influenciar a motilidade intestinal, a secreção de hormônios e neurotransmissores, e até mesmo a percepção da dor(10, 80, 81).

A comunicação do microbiota intestinal com o SNC ocorre possivelmente por meio de intermediários derivados microbianos, como os ácidos graxos de cadeia curta, os ácidos biliares secundários (2BAs) e os metabólitos do triptofano(82, 83). Enquanto alguns desses metabólitos interagem diretamente com células enteroendócrinas, células enterocromafins e o sistema imunológico presente na mucosa e muco intestinal para transmitir sinais ascendentes, outros conseguem atravessar a barreira intestinal e entrar na circulação sistêmica, possivelmente alcançando a barreira hematoencefálica (BHC)(83, 84). Outra possibilidade é que os sinais microbianos se comuniquem através de vias neurais que envolvem aferentes vagais e/ou espinhais(85). No entanto, ainda não se sabe ao certo se esses metabólitos atingem diretamente regiões específicas do cérebro em concentrações adequadas para afetar circuitos cerebrais.

O AHH possui importante papel na função cognitiva em humanos, sendo um dos principais sistemas neuroendócrinos que respondem ao estresse, produzindo glicocorticoides como o cortisol. Concentrações adequadas de cortisol são essenciais para o neurodesenvolvimento assim como para processos cognitivos como aprendizado e memória. Evidências sugerem que a resposta ao estresse pode impactar o EIC via AHH(86). Além de que estudos pré-clínicos demonstraram a importância da microbiota intestinal no neurodesenvolvimento, influenciando o sistema de resposta ao estresse, comportamento e cognição(87, 88).

1.5. Eixo Intestino Cérebro e Doença de Crohn

Na literatura há um crescente interesse no entendimento da influência dos eventos intestinais no funcionamento do SNC, tendo o EIC como protagonista na ligação entre doenças gastrointestinais e neurológicas. Evidências sugerem a influência de DC em alterações ou doenças neurológicas, da mesma maneira que diversos eventos neurológicos estão sendo associados a alterações no ecossistema gastrointestinal (89).

O SNE tem papel importante na imunidade e resposta inflamatória intestinal, sendo que sua disfunção pode ter consequências bidirecionais para o intestino e para o SNC, como hipersensibilidade visceral e a ocorrência de dor crônica, sintomas

comuns na DC (90, 91). Além disso, interações neuroimunes no intestino com atividade de doença medeiam o aumento na permeabilidade intestinal, levando ao aumento de fatores inflamatórios de maneira sistêmica.

A disbiose, o aumento de permeabilidade intestinal e a translocação de bactérias e seus metabólitos na DC estão sendo estudados e reconhecidos como fatores importantes para alterações estruturais e funcionais no SNC (89). Por consequência, a inflamação crônica intestinal está associada a alterações periféricas que alteram a homeostase do SNC, sendo foco de estudo de doenças e alterações neurológicas como distúrbios do sono e doenças neurodegenerativas.

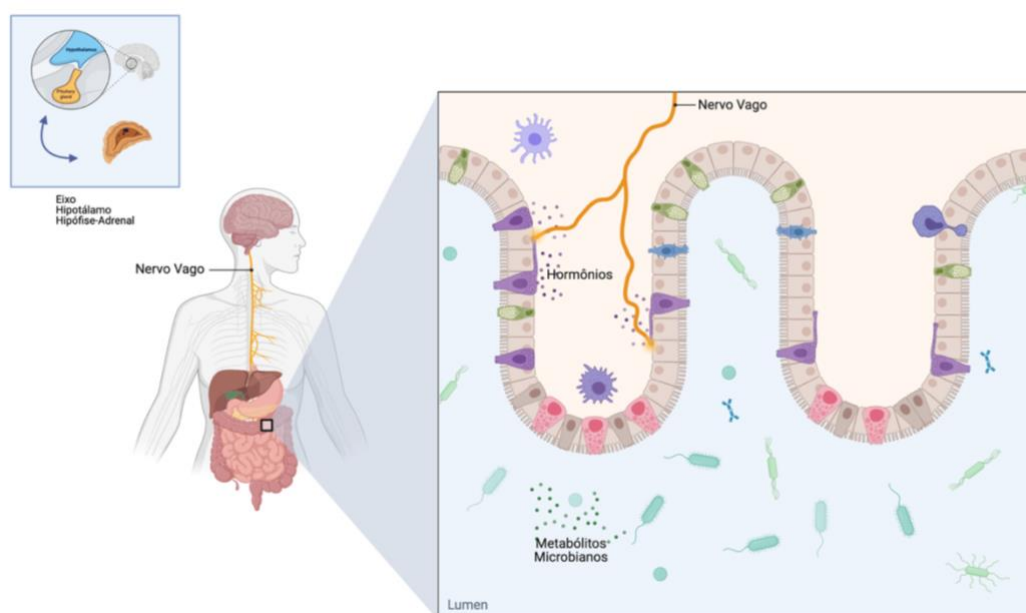


Figura 3: Figura esquemática do Eixo Intestino-Cérebro ou Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro, detalhando como a comunicação entre intestino e cérebro pode ocorrer. Figura feita pela autora, realizada por meio do Software Biorender.

2. OBJETIVOS:

2.1. Objetivo geral:

O objetivo do atual estudo foi realizar uma revisão sistemática a fim de encontrar evidências sobre a relação entre a DC e o EIC.

2.2. Objetivos específicos:

1- Identificar os tipos de estudo realizados sobre possíveis relações entre EIC e DC.

2- Identificar os diferentes fatores estudados da DC e do EIC (atividade da DII, doenças e alterações neurológicas além de alterações neuroanatomicas).

3. JUSTIFICATIVA

A DC é uma doença crônica, com forte impacto na qualidade de vida do paciente, sendo considerada um emergente problema de saúde pública e com aumento significativo da sua prevalência no Brasil e no mundo. Sendo assim, é imperativo o desenvolvimento de pesquisas que auxiliem no entendimento de sua fisiopatologia. Além disso, o estudo do EIC é um ramo ainda recente e inovador, com potencial de auxiliar na construção do conhecimento referente a diversas doenças de grande prevalência atualmente (doença de Parkinson, Alzheimer, distúrbios do sono, doenças neurodegenerativas entre outros.). Dessa maneira, a realização deste estudo apresenta o potencial de auxílio no entendimento da relação do EIC com a fisiopatologia e manifestação da DC, contribuindo assim para futuros estudos destinados ao assunto.

4. MÉTODOS

4.1. Desenho de Estudo

Trata-se de uma RS da literatura. Foi executada por meio do levantamento de todos os dados da literatura que se enquadrem nos critérios de elegibilidade especificados abaixo e que responderam à pergunta: “Evidências de interação entre Doença de Crohn e Eixo Intestino-Cérebro”.

4.2. Estratégias para Elaboração do método

Nessa RS foi utilizada a metodologia PICO, acrônimo de:

- P: Paciente
- I: Intervenções
- C: Comparadores
- O-*Outcome (Resultados)*: Desfecho

A partir dessa metodologia foi formulada a pergunta a ser respondida na pesquisa.

Tabela 2: Desenvolvimento da pergunta guia da Revisão Sistemática pela metodologia PICO

População	Pacientes com doença de Crohn
Intervenções	Estudos demonstrando populações com doença de Crohn com sinais ou doenças neurológicas
Comparadores	Estudos com pacientes sem doença de Crohn com sinais ou doenças neurológicas
Resultados	Associação ou não da doença de Crohn com sinais ou doenças neurológicas

Dessa maneira, a RS deve responder a seguinte pergunta: Quais as evidências de interação do Eixo Intestino-Cérebro e Doença de Crohn?

A RS foi construída a partir do recomendado em “Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* - PRISMA)” de 2015 (92).

4.3. Considerações Éticas

Foi solicitado parecer de dispensa de apresentação de projeto de pesquisa para o Comitê de Ética em Pesquisa. Por se tratar de uma RS da literatura, não houve necessidade desta aprovação. (Anexo 9.1)

4.4. Critérios de Inclusão

Foram adotados os seguintes critérios para a inclusão dos estudos na presente RS:

- Estudos em humanos
 - População com DC
 - Adultos (maiores de 18 anos)
- Estudos que analisam sinais, distúrbios e doenças neurológicas em vigência de diagnóstico de DC
- Estudos publicados na literatura a partir de janeiro de 2017 até março de 2024
- Estudos observacionais (caso controle, coorte e transversal)
- Estudos intervencionistas (ensaio clínico randomizado)

4.5. Critérios de Exclusão

Foram adotados os seguintes critérios para a exclusão dos estudos na presente RS:

- Estudos com desenho metodológico que não se enquadre nos critérios de inclusão (ex: Revisão, Comentário, Pôster de congresso)
- Estudos que não contemplem pacientes com DC
- Estudos que analisam DII sem especificar análise em DC
- Estudos que abordam doenças psiquiátricas e não neurológicas
- Estudos experimentais

4.6. Estratégia da Revisão Sistemática

Este estudo foi conduzido como uma RS, que envolveu a análise de todas as evidências relevantes que atendiam aos critérios de inclusão especificados. O objetivo era responder a uma pergunta precisa: "Evidências de interação entre Doença de Crohn e Eixo Intestino-Cérebro".

O processo seguiu as seguintes etapas: formulação da pergunta de pesquisa, seleção das bases de dados a serem pesquisadas, definição do período de busca, elaboração de termos de pesquisa detalhados, condução de uma busca abrangente e organizada nas bases de dados selecionadas, aplicação de critérios de inclusão e exclusão pré-determinados, coleta dos dados relevantes, seleção dos estudos pertinentes, avaliação da qualidade e relevância dos estudos e aplicação dos critérios de exclusão quando necessário.

4.7. Estratégia de Busca, Triagem e Extração de Dados

A fim de verificar se havia RS similares ao proposto, foi realizada uma busca no dia 22 de novembro de 2022 por revisões sistemáticas já realizadas sobre o tema no sistema PROSPERO - *International Prospective Register of Systematic Reviews*, que é um banco de dados internacional público de protocolos de RS, mantida pelo *Centre of Reviews and Dissemination*, da Universidade de York, e financiada pelo *National Institute for Health Research* (NIHR). Não havia registro de RS com a mesma proposta do estudo atual. Dessa maneira, foi realizado o cadastro do presente estudo no sistema PROSPERO, onde pode ser encontrado da seguinte maneira: “*Julian Silva, Raquel Leal. Evidence of interaction between Brain-Gut Axis and Crohn's Disease: a Systematic Review.*”

Protocolo: PROSPERO 2023 CRD42023457789

Disponível em:

www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42023457789

4.7.1. Descritores utilizados na estratégia de busca

Foram utilizados os seguintes termos livres e descritores:

- Termos livres: “Inflammatory Bowel Diseases”, “Crohn Disease”, Colitis
- 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*”.

Na estratégia de busca, para ampliar e orientar, foi realizada a associação dos descritores por meio de operadores não booleanos (“OR” e “AND”). Dessa maneira a estratégia foi:

("Inflammatory Bowel Diseases" OR "Colitis, "Crohn Disease" OR Colitis) AND ("gut-brain axis" OR "gut brain axis" OR "Microbiota-Gut-Brain Axis" OR "microbiota gut brain axis" OR "Brain-gut axis" OR "Brain gut axis" OR "Nervous System Diseases" OR "Neural Pathways" OR Brain OR "Vagus Nerve" OR "Enteric Nervous System" OR "Autonomic Nervous System" OR "Central Nervous System")

4.7.2. Bases de dados pesquisadas

Foram pesquisadas nas bases de dados: PUBMED, PUBMED PMC, BVS-BIREME, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, EMBASE e COCHRANE.

Tabela 3: Descritores e termos livres utilizados na estratégia e de busca

Fonte	Vocabulário de Assuntos	DESCRITORES E TERMOS LIVRES UTILIZADOS NA ESTRATÉGIA DE BUSCA		
		1	2	3
PUBMED	MeSH - Medical Subject Headings	"Crohn Disease"	"Central Nervous System"	"Nervous System Diseases"
PUBMED PMC	MeSH – Medical Subject Headings	"Crohn Disease"	"Central Nervous System"	"Nervous System Diseases"
BVS / BIREME	DeCS	"Crohn Disease"	"Central Nervous System"	"Nervous System Diseases"
Scopus	MeSH	"Crohn Disease"	"Central Nervous System"	"Nervous System Diseases"
WEB OF SCIENCE	MeSH	"Crohn Disease"	"Central Nervous System"	"Nervous System Diseases"
EMBASE	Emtree	"Crohn Disease"	"Central Nervous System"	nervous system diseases use preferred term: neurologic disease

Cochrane Library	MeSH - Medical Subject Headings	"Crohn Disease"	"Central Nervous System"	"Nervous System Diseases"
-------------------------	---------------------------------------	--------------------	-----------------------------	------------------------------

Tabela 4: Complemento da Tabela 3

Fonte	Vocabulário de Assuntos	DESCRITORES E TERMOS LIVRES UTILIZADOS NA ESTRATÉGIA DE BUSCA		
		4	5	6
PUBMED	MeSH - Medical Subject Headings	"Brain- Gut Axis"	Brain	"Vagus Nerve"
PUBMED PMC	MeSH - Medical Subject Headings	"Brain- Gut Axis"	Brain	"Vagus Nerve"
BVS / BIREME	DeCS	"Brain- Gut Axis"	Brain	"Vagus Nerve"
Scopus	MeSH	"Brain- Gut Axis"	Brain	"Vagus Nerve"
WEB OF SCIENCE	MeSH	"Brain- Gut Axis"	Brain	"Vagus Nerve"
EMBASE	Emtree	"Brain- Gut Axis"	Brain	"Vagus Nerve"

Cochrane Library	MeSH - Medical Subject Headings	"Brain- Gut Axis"	Brain	"Vagus Nerve"
---------------------	--	-------------------------	-------	---------------

4.8. Seleção dos Estudos para Análise Integral

A pesquisa de artigos foi feita em colaboração com bibliotecários especializados da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Foi realizada uma busca sistemática de artigos que respeitassem os critérios de elegibilidade e publicados entre 2017 e 2024 nas bases de dados mencionadas, com a última busca feita em 08 de março de 2024.

Foi utilizado o software gratuito Rayyan (*Qatar Computing Research Institute – QCRI*) para arquivamento, organização e seleção dos artigos (93).

A seleção dos artigos publicados foi realizada em duas etapas:

- Primeira etapa: dois revisores (JFS e WMS) fizeram a leitura dos títulos e resumos de maneira independente e autônoma, sinalizando se os estudos deveriam ser incluídos ou excluídos; uma terceira revisora (JD) analisou e decidiu a inclusão ou exclusão dos artigos que tiveram análises conflitantes em relação à análise dos dois revisores anteriores.
- Segunda etapa: dois revisores (JFS e WMS) fizeram a leitura integral dos artigos selecionados na etapa anterior, também de maneira independente e autônoma, sinalizando novamente quais artigos deveriam ser incluídos ou não; a terceira revisora (JD) também fez a leitura integral dos artigos e decidiu a inclusão ou exclusão destes com análises conflitantes entre os dois revisores anteriores.

5. RESULTADOS

O processo de busca foi realizado em sete bancos de dados por artigos publicados entre 2017 e 2024, sendo a última busca realizada no dia 8 de março de 2024. Foram identificados 4513 estudos, e após exclusão das duplicidades, resultou no montante de 3487 artigos para serem analisados. Assim foi iniciada a primeira fase de análise dos artigos, onde foi realizada a leitura dos resumos e selecionados 253 estudos para a segunda etapa, momento em que foi realizada a leitura integral dos artigos. Resultado da análise, respeitando os critérios de elegibilidade, 50 artigos foram incluídos na revisão sistemática (**Figura 4**).

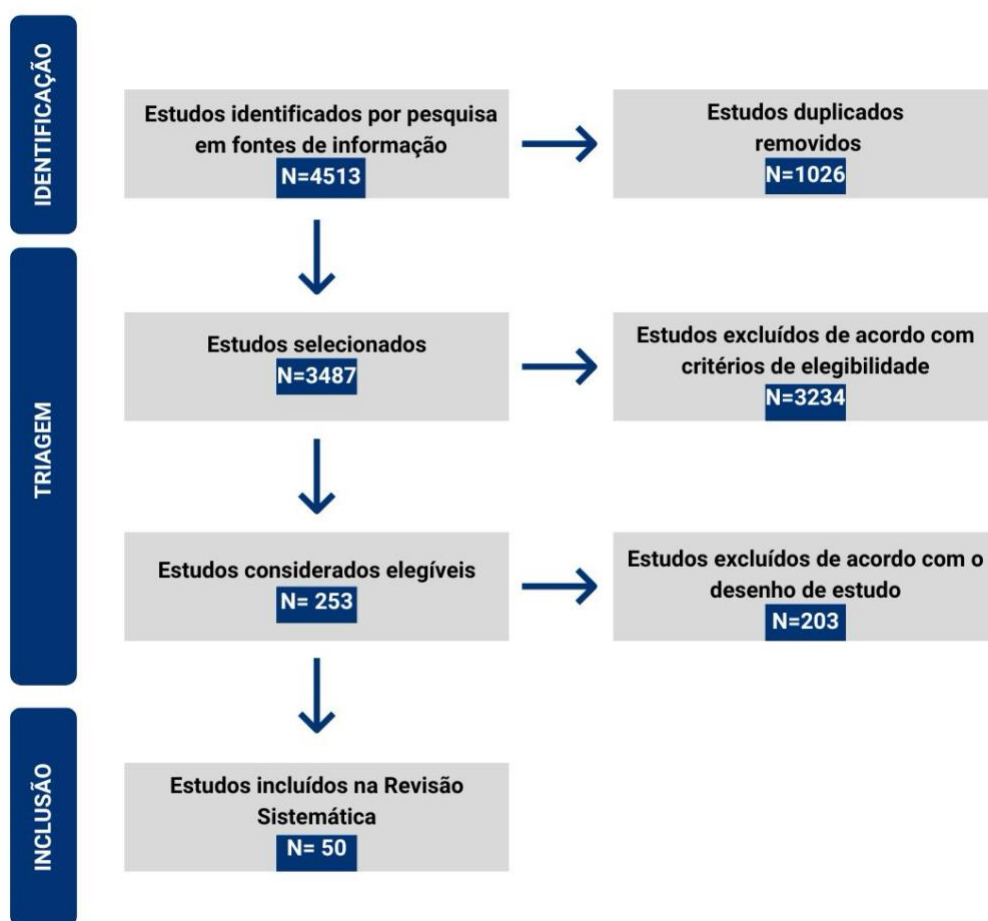


Figura 4: Fluxograma da inclusão dos artigos na RS

Dos 50 artigos incluídos, 26 foram relacionados a diferentes distúrbios neurológicos como distúrbios do sono ou 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). 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, dois abordaram o uso de Eletroencefalograma (EEG) e um estudou o nível sérico de FNDC em pacientes com DC. Foi incluído também um estudo sobre vagotomia em pacientes com DC.

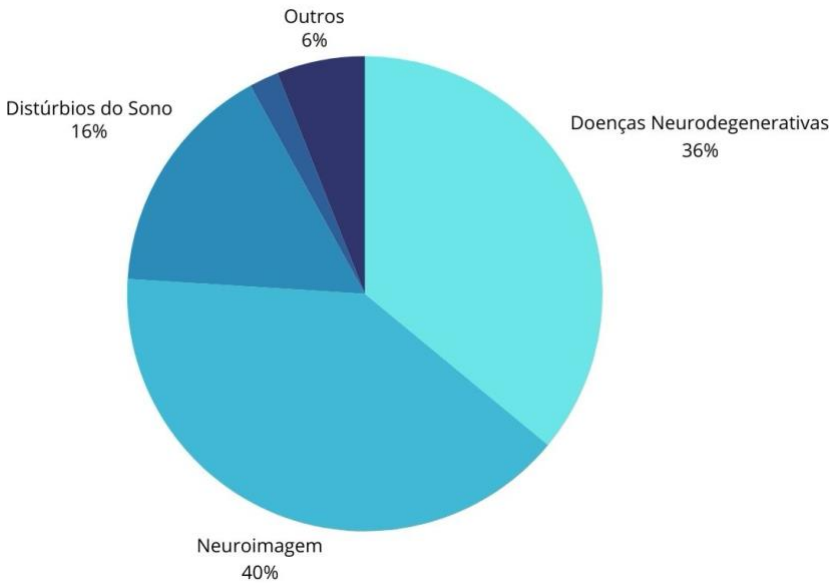


Figura 5: Gráfico dos temas abordados nos artigos incluídos na Revisão Sistemática

Tabela 5: Artigos incluídos na RS.

Autor/Ano	País	Distúrbio ou doença Neurológica	N
Aggarwal et al. 2020 (94)	Estados Unidos	Doença de Alzheimer	Pacientes sem DA: 63.543.320 / Pacientes com DA: 722.920 / Pacientes com DC: 191530
Agostini et al. 2023 (95)	Itália	Diferenças estruturais e funcionais do cérebro em	Pacientes controles: 18 / Pacientes com DC ativa: 19 /

Autor/Ano	País	Distúrbio ou doença Neurológica	N
		pacientes com DC ativo e em remissão	Pacientes com DC em remissão: 14
Bao et al. 2018 (96)	China	Atividade cerebral em repouso	Pacientes com DC: 60 / Pacientes controles: 40
Bar-Gil Shitrit et al 2018(97)	Israel	Distúrbios do sono	Pacientes com DC: 29 / Pacientes controles: 27
Camacho-Soto et al. 2018 (98)	Estados Unidos	Doença de Parkinson	Pacientes controles: 118.095 / Pacientes com DP: 89700
Chen et al. 2021 (99)	China	Distúrbios do sono	Pacientes controles: 14.927 / Pacientes com DC: 5.956
Chen et al. 2023 (100)	China	Diferenças cerebrais e funcionais na matéria cinzenta periaquedutal	Pacientes controles: 28 / Pacientes com DC e dor abdominal: 24 / Pacientes com DC sem dor abdominal: 24
Chrobak et al. 2018 (101)	Polônia	Distúrbios do sono	Pacientes controles: 57 / Pacientes com DC: 34
Fan et al. 2020 (102)	China	Conectividade funcional da Amígdala	Pacientes controles: 35 / Pacientes com DC: 42
Freuer et al. 2022 (103)	Alemanha	Doença de Parkinson	Pacientes controles 1,4 mi pareados com Pacientes com DP: 56.306 / Pacientes controles 14.927 pareados com 5.956 pacientes com DC
Georgiana-Emmanuela et al. 2020 (104)	Romênia	Distúrbios do sono	Pacientes controles: 110 / Pacientes com DC: 34
Hall et al. 2023 (105)	Austrália	Encefalograma	Pacientes controles: 40 / Pacientes com DC: 40
Hastalıklari et al. 2019 (106)	Turquia	Distúrbios do sono	Pacientes controles: 44 / Pacientes com DC: 41
Hou et al. 2019 (107)	Estados Unidos	Alteração da conectividade cerebral em pacientes com DC em remissão	Pacientes controles: 18 / Pacientes com DC: 18
Hou et al. 2020 (108)	Estados Unidos	Alteração em microestruturas da substância branca cerebral	Pacientes controles: 18 / Pacientes com DC: 18

Autor/Ano	País	Distúrbio ou doença Neurológica	N
Hui et al. 2018 (109)	Estados Unidos	Doença de Parkinson	Pacientes controles: 3.633 / Pacientes com DC: 2.066
Iskandar et al. 2020(110)	Estados Unidos	Distúrbios do sono	Pacientes controles: 60 / Pacientes com DC: 61
Kang et al. 2022(111)	Suécia	Doença de Parkinson	Pacientes com DP: 37.688 e Controles: 981.372 / Pacientes com DC: 12.194 e Controles: 13.145
Kelleci et al. 2019(112)	Turquia	Encefalograma	Pacientes controles: 39 / Pacientes com DC: 41
Kong et al. 2022(113)	China	Alteração do córtex cingulado anterior	Pacientes controles: 20 / Pacientes com DC: 34
Kornelsen et al. 2020(114)	Estados Unidos	Alteração em rede cerebral de repouso	Pacientes controles: 21 / Pacientes com DC: 35
Hoffman et al. 2022(115)	Estados Unidos	Distúrbios do sono	Pacientes controles: 4.707.320 / Pacientes com DC: 145.590
Li et al. 2021 (116)	China	Alterações em RMNf e correlação com sintomas clínicos	Pacientes controles: 26 / Pacientes com DC: 15
Li et al. 2021(117)	China	Esclerose Lateral Amiotrófica	Pacientes controles: 28.072 / Pacientes com DP: 12.194
Li et al. 2022(118)	China	Alteração intra e Inter redes de conectividade funcional	Pacientes controles: 22 / Pacientes com DC: 20
Li et al. 2022(119)	China	Doenças neurodegenerativas	Pacientes com DC 5.956 e controle: 14.977 / Paciente com DP 33.675 e controles 449.056 / Pacientes com ALS 20.806 e controles 59.804
Liu et al. 2018 (96)	China	Alteração em padrões de topologia redes funcionais cerebrais	Pacientes controles: 37 / Pacientes com DC: 43
Liu et al. 2020 (120)	Suécia	Nervo Vago	Pacientes com Vagotomia: 625480 / Pacientes sem vagotomia: 625.480
Loosen et al. 2023(121)-121-	Alemanha	Doença de Parkinson	Pacientes controles: 17.994 / Pacientes com DC: 7.544

Autor/Ano	País	Distúrbio ou doença Neurológica	N
Nair et al. 2019 (122)	Estados Unidos	Estudo de ativação cerebral por RMNf durante tarefa de fluência verbal	Pacientes controles: 20 / Pacientes com DC: 20
Park et al. 2019 (123)	Coréia	Doença de Parkinson	Pacientes controles: 37.893 / Pacientes com DC: 12.631
Qiu et al. 2022 (124)	China	Alteração estrutural e da conectividade funcional no tálamo e hipocampo	Pacientes controles: 22 / Pacientes com DC: 20
Sand et al. 2022 (125)	Dinamarca	Demências	Pacientes controles: 884.108 / Pacientes com DC: 27.051
Shadrin et al. 2021 (126)	Alemanha	Atrofia Múltipla Sistêmica	Pacientes controle: 34.915 / Pacientes com DC: 12.195
Sochal et al. 2021 (127)	Polônia	Fator neurotrófico derivado do cérebro	Pacientes controles: 26 / Pacientes com DC: 58
Sofia et al. 2019 (128)	Estados Unidos	Distúrbios do sono	Pacientes controles: 92 / Pacientes com DC: 82
Sonnenberg et al. 2023 (129)	Estados Unidos	Esclerose Múltipla	Pacientes controles: 5.880.995 / Pacientes com DC: 21.437
Thapaliya et al. 2023 (130)	Estados Unidos	Alterações na morfometria cerebral em pacientes com DC ativa, DC em remissão e pacientes controles	Pacientes controles: 42 / Pacientes com DC ativa: 34 / Pacientes em remissão: 13
Thapaliya et al. 2023 (131)	Estados Unidos	Diferenças na conectividade funcional do cérebro em pacientes com DC ativa	Pacientes controles: 25 / Pacientes com DC ativa: 25
Thomann et al. 2017 (14)	Alemanha	Disfunção da rede neural intrínseca	Pacientes controles: 14 / Pacientes com DC: 15
Thomann et al. 2021 (132)	Alemanha	Alteração de função e estrutura cerebral	Pacientes controles: 13 / Pacientes com DC: 19
Thomman et al. 2019 (133)	Alemanha	Análise estrutural de substância cinzenta na DC	Pacientes controles: 30 / Pacientes com DC: 30
Wang et al. 2024 (134)	China	Doença de Parkinson	Pacientes controles: 421.825 / Pacientes com DC: 956

Autor/Ano	País	Distúrbio ou doença Neurológica	N
Weimers et al. 2019 (12)	Suécia	Doença de Parkinson	Pacientes controles: 396.520 / Pacientes com DC: 11418
Witoelar et al. 2017 (135)	Alemanha	Doença de Parkinson	Pacientes com PD 6.927 e 6.108 controles / Pacientes com DC 6333 e 15056 controles
Yang et al. 2021 (136)	Australia	Esclerose Múltipla	Pacientes com MS: 14.802 com 26703 controles / Pacientes com DC:
Yeske et al. 2024 (137)	Estados Unidos	Comparação entre estrutura cerebral de pacientes com DC jovem com pacientes controles jovens e mais velhos	Pacientes com DC em remissão: 20 / Pacientes controles: 12
Zhang et al. 2021 (138)	China	Alteração de estrutura e conectividade funcional na insula em DC	Pacientes controles: 45 / Pacientes com DC: 40
Zheng et al. 2022 (139)	China	Doença de Parkinson	Pacientes controles: 302 / Pacientes com DP: 308
Zingel et al. 2021 (140)	Alemanha	Demências	Pacientes controles: 3.850 / Pacientes com DC: 1.431

Os estudos encontrados foram bastante heterogêneos, mesmo quando se tratando do mesmo assunto com resultados por vezes conflitantes. Os resultados encontrados estão resumidos nas tabelas a seguir.

Tabela 6: Desfechos dos estudos sobre Distúrbios neurológicos (doenças neurodegenerativas e distúrbios do sono)

Autor / Ano	Distúrbio ou doença neurológica	Método de avaliação	Desfecho
Shadrin et al. 2021 (126)	Atrofia Múltipla Sistêmica	Dados de Estudo de associação de genoma completo	Apresentou etiologia genética compartilhada entre AMS e DC, destacando um locus no cromossomo 5 em 5p13.1, que contém o gene C7 e apresentando altos escores deletérios e moderados de regulação, indicando que a variabilidade genética dentro de C7 poderia modular os riscos de doença de AMS e DC.
Sand et al. 2022 (125)	Demências	Análise de banco de dados de prontuário eletrônico	Os pacientes com DC tiveram uma chance aumentada para demência de todas as causas (HR = 1,15 [IC 95%: 1,05–1,27]), sendo maior em casos de demência frontotemporal (HR = 2,70 [IC 95%: 1,44–5,05]). A demência em pacientes com DC foi associada a contatos frequentes com o sistema de saúde.
Zingel et al. 2021 (140)	Demências	Análise de banco de dados de prontuário eletrônico	CD não está significativamente associada a um aumento do risco de demência (HR: 1,17, IC 95%: 0,93–1,47).
Bar-Gil Shitrit et al. 2018 (97)	Distúrbios do sono	Polissonografia Ambulatorial	Pacientes com DC apresentaram menor sono REM ($p=0,03$) e menor sono leve ($p<0,05$) do que pacientes controles.
Chen et al. 2021 (99)	Distúrbios do sono	Dados de Estudo de associação de genoma completo	Estudo utilizou informações genéticas de bancos de dados para investigar se certas características do sono teriam efeito causal na ocorrência de DII, incluindo DC. Os resultados indicaram que nenhuma das características do sono investigadas teve um efeito causal significativo em DC.
Chrobak et al. 2018 (101)	Distúrbios do sono	Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) e Inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ)	Os pacientes com DC apresentaram maior tendência para o vespertino. A análise correlacional revela que no grupo com CD as pontuações do PSQI estão significativamente associadas negativamente com a pontuação total do IBDQ, sintomas sistêmicos, sintomas intestinais, função emocional e função social.

Autor / Ano	Distúrbio ou doença neurológica	Método de avaliação	Desfecho
Georgiana-Emmanuela et al. 2020 (104)	Distúrbios do sono	Parâmetros clínicos (CDAI) e bioquímicos para análise de atividade de doença, e uso de questionário de qualidade de sono (Pittsburgh Sleep Quality Index - PSQI)	Qualidade do sono foi prejudicada em pacientes com DC quando comparado com controles ($p=0,00905$).
Hastalıklari et al. 2019 (106)	Distúrbios do sono	Questionário de Qualidade de sono (Pittsburgh Sleep Quality Index) e Questionário Matutino-Vespertino.	Investigação de diferença de cronotipo e de qualidade de sono entre pessoas com DC e controles mostrou que a vespertinidade (preferência pelo período da tarde ou noite) era mais comum em pacientes com DC ($p<0,0001$). Além disso, não houve diferença significativa nos escores de Qualidade de sono em pacientes com DC.
Iskandar et al. 2020 (110)	Distúrbios do sono	Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) e Epworth Sleepiness Scale (ESS) / Actígrafo / Harvey Bradshaw index (HBI)18	Distúrbios do sono foi mais autoretornado subjetivamente em pacientes com DC em comparação com controles (PSQI: 57% vs. 35%, $p=0,02$), e em pacientes com atividade de doença em comparação com pacientes em Remissão ((PSQI 75.8% vs. 33.3%, $p<0.01$; ESS: 45.5% vs. 19%, $p=0,03$). No entanto, não houve alteração significativa em análise objetiva da qualidade do sono entre os grupos.
Kyle Hoffman et al. 2022 (115)	Distúrbios do sono	Análise de banco de dados de prontuário eletrônico	Risco aumentado de desenvolvimento de Dispneia Obstrutiva do Sono em pacientes com DC quando comparados com pacientes controles. ($p<0,0001$)
Sofia et al. 2020 (128)	Distúrbios do sono	Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) e Harvey-Bradshaw index (HBI).	Pacientes com DC e os controle compartilharam semelhantes PSQI ($P = 0,31$), e 77% da população com DC tinha PSQI > 5. Os pacientes com doença de Crohn com PSQI > 5 apresentaram-se com mais frequência fenótipos inflamatórios e relataram aumento do uso de

Autor / Ano	Distúrbio ou doença neurológica	Método de avaliação	Desfecho
			benzodiazepínicos e medicamentos psiquiátricos. O modelo de riscos proporcionais de Cox para hospitalização ou cirurgia mostrou que o PSQI > 8 foi preditivo de cirurgia ou hospitalização (razão de riscos 5,37; intervalo de confiança de 95%, 1,39–27,54).
Aggarwal et al. 2020 (94)	Doença de Alzheimer	Análise de banco de dados de prontuário eletrônico	DC foi associado com maiores chances de desenvolver AD ($P < 0,0001$)
Camacho-Soto et al. 2018(98)-98-	Doença de Parkinson	Análise de banco de dados de prontuário eletrônico	DP foi inversamente associada a DC (OR = 0.83, 95% CI 0.74–0.93)
Freuer et al. 2022 (103)	Doença de Parkinson	Estudo de associação de genoma completo	Não houve associação causal entre DP e DC ($P = 0,48$)
Hui et al. 2018 (109)	Doença de Parkinson	Sequenciamento de exoma	Associação no gene LRRK2 com efeitos genéticos similares em PD e DC. O alelo de risco CD LRRK2 N2081D está localizado no mesmo domínio quinase que G2019S, uma mutação que é a principal causa genética da doença de Parkinson familiar e esporádica.
Kang et al. 2022 (111)	Doença de Parkinson	Estudo de associação de genoma completo	Foram detectadas correlações genéticas fracas, mas estatisticamente significativas com DP e DC ($p = 0,01$). Foram identificadas variantes genéticas e loci genômicos compartilhados nas duas doenças, indicando uma possível base genética comum.
Loosen et al. 2023 (121)	Doença de Parkinson	Análise de banco de dados de prontuário eletrônico	Não houve associação significativa entre DC e DP na coorte total do estudo. (Pacientes avaliados tinham idade >40 anos).
Park et al. 2019 (123)	Doença de Parkinson	Análise de banco de dados de prontuário eletrônico	Pacientes com DC apresentaram chance 2,2 maior de desenvolver PD que pacientes saudáveis ($P = 0,023$). Média de idade do diagnóstico de DP em DC foi menor do que em controles (53.7 vs 64.9 anos; $P = 0,014$). Entre os pacientes nos grupos de DC prevalentes, a incidência e o risco

Autor / Ano	Distúrbio ou doença neurológica	Método de avaliação	Desfecho
			de DP também foram significativamente maiores em comparação com os controles (grupo de DC incidente: HR ajustado, 1,36; IC 95%, 0,45–4,07; P = 0,587; grupo de DC prevalente: HR ajustado, 2,91; IC 95%, 1,36–6,24; P = 0,006). A incidência e o risco de DP entre pacientes com DC tratados com corticosteroides foi menor do que em indivíduos que não foram tratados com corticosteroides (11 vs. 41 por 100.000 pessoas-ano; HR ajustado 0,08; IC 95%, 0,02–0,33; P < 0,001).
Wang et al. 2024 (134)	Doença de Parkinson	Análise de banco de dados de prontuário eletrônico	Resultados sugerem que a ocorrência de DP não tem influência da presença de DC.
Weimers et al. 2019 (141)	Doença de Parkinson	Análise de banco de dados de prontuário eletrônico	O risco geral de DP foi 30% maior em pacientes com DC em comparação com indivíduos de referência.
Witoelar et al. 2017 (135)	Doença de Parkinson	Estudo de associação de genoma completo	Há uma sobreposição genética significativa de PD e DC, com compartilhamento de loco de suscetibilidade.
Zheng et al. 2022 (139)	Doença de Parkinson	Banco de dados transcriptômicos de sangue periférico	Como resultado, foram encontrados 178 Genes diferencialmente expressos comuns (113 genes aumentados e 65 genes diminuídos) entre DP e DC. A análise funcional mostrou que eles estavam relacionados a resposta imune e ligação lipídica. Doze genes centrais encontrados: BUB1B, BUB3, DLGAP5, AURKC, CBL, PCNA, RAF1, LYN, RPL39L, MRPL13, RSL24D1 e MRPS11.
Li et al. 2022 (119)	Doenças neurodegenerativas	Análise Mendeliana Randomizada de polimorfismos de nucleotídeo único para explorar associação causal	Não foi sugerido efeito causal da DC em DP (p = 0,54), DA (p = 0,26) ou ELA (p = 0,41).

Autor / Ano	Distúrbio ou doença neurológica	Método de avaliação	Desfecho
		entre CD e Doenças Neurodegenerativas.	
Li et al. 2021 (117)	Esclerose Lateral Amiotrófica	Dados de Estudo de associação de genoma completo	Foi constatado associação genética mínima entre ELA e DC. O sinal mais forte rs2076756 (NOD2) no gráfico Manhattan de conjunção foi identificado entre ELA e DC. Não foi constatado diferença significativa na taxa de incidência de ELA entre pacientes com DC prévias em comparação com controles.
Sonnenberg et al. 2023 (129)	Esclerose Múltipla	Análise de banco de dados de prontuário eletrônico	Os resultados mostraram uma associação significativa entre a esclerose múltipla e o diagnóstico simultâneo de DC.
Yang et al. 2021 (136)	Esclerose Múltipla	Estudo de associação de genoma completo	Identificamos três Polimorfismo de Nucleotídeo Único compartilhados entre EM e DC, nenhum dos quais foi significativo em todo o genoma no GWAS de traço único.

Tabela 7: Desfechos dos estudos usando exames de neuroimagem, eletroencefalograma ou análise de nível sérico de FNDC em doença de Crohn

Autor / Ano	Método de avaliação	Desfecho
Agostini et al. 2023 (95)	Ressonância Magnética Estrutural (RMNe) e Ressonância Magnética Funcional (RMNf)	Os pacientes com doença de Crohn ativa (DC-A) apresentaram redução da matéria cinzenta dentro do córtex cingulado posterior em relação aos pacientes com doença de Crohn em remissão (DC-R). A análise dos dados de ressonância magnética funcional (fMRI) em repouso mostrou os seguintes padrões: (1) aumento da conectividade dentro da rede fronto-parietal esquerda (no lobo parietal superior) nos pacientes com CD-R em relação aos pacientes com CD-A; (2) diminuição da conectividade na rede motora (em áreas parietais e motoras) no grupo CD-A em relação ao grupo controle saudável (HC); (3) redução da conectividade na rede motora e (4) na rede de linguagem (em áreas parietais e no PCC) nos pacientes com CD-R em relação ao HC.
Bao et al. 2018 (142)	Ressonância Magnética Funcional em Repouso (RMNf) / Amplitude de flutuações de baixa frequência (AFBF)/ Conectividade funcional (CF)	Comparado com controle, DC apresentou: maior AFBF bilateral em hipocampo e parahipocampo, insula direita e córtex pré-frontal; diminuição da CF em córtex esquerdo inferior, córtex cingulado médio, hipocampo e área fusiforme; diferenças significativas de AFBF em córtex cingulado anterior, pré-cuneo, insula, giro pré-central, córtex pré-frontal medial e córtex somatossensorial secundário.
Chen et al. 2023 (100)	Ressonância Magnética Funcional em Repouso (RMNf)	Os resultados mostraram diferenças entre grupos relacionados à conectividade funcional de sub-regiões do Periaqueduto Cinzento. Observou-se diminuição da conectividade funcional sucessivamente na ordem: pacientes controles, pacientes com DC sem dor abdominal e pacientes com DC com dor abdominal. Isso sugere que a intensidade da dor abdominal está associada a uma redução na CF entre essas regiões.
Fan et al. 2020 (102)	Ressonância Magnética Funcional em Repouso (RMNf)	Em comparação a pacientes controles, DC apresentou CF alterada em amígdala, insula, parahipocampo, córtex cingulado anterior e córtex cingulado médio. Pacientes com dor abdominal apresentou diminuição de FC em insula.

Autor / Ano	Método de avaliação	Desfecho
Hall et al. 2023 (105)	Eletroneurografia	Mostraram que pacientes com DC apresentaram alterações nos estados que implicam a rede do modo padrão, em regiões parietais e visuais, e refletem uma mudança na predominância de modos de atenção. Os resultados demonstraram que o diagnóstico de DC é um fator determinante do risco de desenvolver assinaturas de redes cerebrais alteradas.
Hou et al. 2019 (107)	Ressonância Magnética	Na Rede de controle executivo (RCE), a CF em repouso foi aumentada entre o giro frontal médio direito e o lóbulo parietal inferior direito em DC do que em pacientes controles. No Rede de modo padrão (RMP), a CF em repouso mostrou aumento entre o precuneus direito e o córtex cingulado posterior direito em DC do que em controles. Assim, em ambas as redes, o grupo de pacientes com DC mostrou CF de repouso elevada em relação ao grupo de controle.
Hou et al. 2020 (108)	Ressonância Magnética	Apresentou anisotropia fracionada (AF) significativamente diminuídos em regiões do cíngulo bilateral (giros do cíngulo). Difusividade média (DM) significativamente aumentados em regiões do cíngulo esquerdo, fascículo fronto-occipital inferior esquerdo e fascículo longitudinal superior bilateral. Difusividade axial (AD) aumentados em regiões do cíngulo bilateral e fascículo longitudinal superior bilateral. Valores de difusividade radial significativamente aumentados em regiões do trato corticospinal direito, fascículo longitudinal inferior direito e fascículo longitudinal superior esquerdo (parte temporal).
Kelleci et al. 2019 (108)	Eletroneurografia	Alterações no EEG foram significativamente mais comuns em pacientes com DC em comparação com controle (P=0,001). As anormalidades das ondas lentas foram a anormalidade mais comum no EEG e foram detectadas em 13 (31%) pacientes. Anormalidades epileptiformes foram detectadas em 3 (7%) pacientes no grupo CD. Um total de 94% (15/16) das anormalidades do EEG foram bilaterais e 6% (1/16) foram localizadas no lado direito.

Autor / Ano	Método de avaliação	Desfecho
Kong et al. 2022 (113)	Harvey-Bradshaw Index para atividade de doença. Dor abdominal foi medida por Visual Analog Scale (VAS). Ressonância Magnética Funcional de repouso.	Pacientes com DC em atividade apresentaram maior atividade espontânea no Cortex Cingulado Anterior esquerdo e medial e maior nível de Glu no Córtex Cingulado Anterior ($p < 0,05$).
Kornelsen et al. 2020 (114)	Ressonância Magnética	Em pacientes com DC, Análises de região de interesse mostraram aumento da CF entre a rede frontoparietal e rede de saliência, diminuição da CF entre rede de modo padrão, aumento da CF entre o córtex pré-frontal lateral direito da rede frontoparietal e no giro supramarginal bilateral da rede de saliência, diminuição da CF entre córtex pré-frontal medial e nó parietal lateral esquerdo na rede de modo padrão. Análise de componente independente revelaram alterações em componentes cerebelares, visuais e na rede de saliência.
Li et al 2021 (116)	Ressonância Magnética Funcional em Repouso (RMNf) / Amplitude de flutuações de baixa frequência (AFBF) / Conectividade funcional (CF) / Homogeneidade regional (ReHo)	Grupo com DC mostrou maiores AFBF no córtex cingulado anterior esquerdo, giro frontal superior esquerdo e córtex motor suplementar esquerdo, e menor AFBF no hipocampo esquerdo quando comparado com controles ($p < 0,05$). Também apresentou valores mais altos de ReHo no córtex cingulado anterior esquerdo, no giro frontal superior bilateral, córtex motor suplementar esquerdo e no putamen esquerdo quando comparados com controles. Na análise de CF baseados em AFBF e ReHo houve maior atividade no giro pré-central esquerdo, giro temporal médio esquerdo, córtex frontal orbital inferior, giros frontais médios e operculum rolandico direito quando comparado com controles.
Liu et al. 2018 (118)	Índice de atividade de Doença de Crohn (IADC) para sintomas clínicos e Ressonância Magnética Funcional	Em relação a CF em redes de estado de repouso, a rede visual principal mostrou conectividade funcional diminuída no córtex calcarino esquerdo, enquanto a rede de linguagem mostrou conectividade funcional aumentada no giro temporal médio esquerdo (nível de cluster $P < 0,01$). Foi encontrada conectividade significativamente aumentada entre a rede de linguagem e a rede de modo padrão dorsal (DMN) ($P < 0,05$). No grupo CD, a força de conectividade

Autor / Ano	Método de avaliação	Desfecho
		relacionada ao Córtex Calcarino Esquerdo dentro da rede principal foi significativamente negativamente correlacionada com a duração da doença ($P = 0,046$).
Nair et al. 2019 (122)	Ressonância Magnética e Escore de fluência verbal	Não houve diferença no Escore de Fluência Verbal entre pacientes controles e com DC. Na ativação cerebral analisada por RM as regiões ativadas nos controles saudáveis foram hemisfério esquerdo incluíam o giro frontal inferior, área motora suplementar, giro fusiforme. A ativação do hemisfério direito envolveu o putâmen e o cerebelo. Nos pacientes com DC as regiões ativadas no hemisfério esquerdo incluíam a ínsula, precuneus, giro angular, SMA e no hemisfério direito incluíam a ínsula, SMA, cerebelo e o giro frontal inferior. Os pacientes com DC neste estudo demonstraram padrões de ativação semelhantes aos de indivíduos saudáveis mais velhos, como já foi relatado anteriormente na literatura.
Qiu et al. 2022 (124)	Ressonância Magnética por propagador aparente médio (PAM) e Ressonância Magnética funcional em repouso	As regiões cerebrais com parâmetros PAM diferentes são giro parahipocampal bilateral, tálamo bilateral, ínsula bilateral, hipocampo esquerdo, putâmen esquerdo, amígdala esquerda, pólo temporal esquerdo: giro temporal superior, operculum rolandico esquerdo, giro fusiforme esquerdo, giro frontal médio direito, giro frontal superior medial direito e giros cingulado anterior e paracingulado direitos. Em relação à análise de CF foram menores em pacientes com CD em comparação com os controles saudáveis. Eles foram tálamo esquerdo-giro parahipocampal esquerdo ($t = -3,117$, $p = 0,034$), tálamo esquerdo - giro parahipocampal direito ($t = -3,407$, $p = 0,021$), tálamo direito-giro parahipocampal direito ($t = -2,959$, $p = 0,029$) e tálamo direito - giro parahipocampal esquerdo ($t = -4,485$, $p = 0,006$).
Sochai et al. 2021 (127)	Avaliação sérica de FNDC / Avaliação de Insônia: Athens Insomnia Scale (AIS) / Avaliação de dor: Visual Analogue Scale (VAS) e Laitinen Pain Scale	Os pacientes com DC tinham um nível sérico de FNDC mais alto do que os controles saudáveis ($P = 0,010$). Não foi encontrada correlação entre a gravidade clínica e o FNDC. Houve correlações positivas entre o nível de FNDC e os resultados do AIS ($r = 0,253$, $P = 0,020$), a gravidade da dor medida usando a VAS ($r = 0,251$, $P = 0,021$) e a Escala de Dor de Laitinen ($r = 0,218$, $P = 0,047$). Não foram observadas diferenças no nível de FNDC antes e após 14 semanas de terapia com anti-TNF- α .

Autor / Ano	Método de avaliação	Desfecho
Thapaliya et al. 2023 (130)	Ressonância Magnética Funcional (RMNf)	Mostraram uma redução significativa no volume global de líquido cefalorraquidiano em participantes com DC em comparação com controles, assim como uma redução no volume de massa cinza, massa branca e na espessura cortical no giro pré-central esquerda.
Thapaliya et al. 2023 (131)	Ressonância Magnética Funcional (RMNf)	Foram documentadas alterações na conectividade funcional em repouso em pacientes com DC, na rede frontal parietal, redes visuais, cerebelares e de atenção, sugerindo um fenótipo neural específico da DC. Escores mais altos de dor abdominal foram associados a uma menor conectividade no precuneus (rede visual) e no operculum parietal, além de uma conectividade no cerebelo. Maior duração da doença foi associada a uma maior conectividade no giro temporal médio e no plano temporal (rede visual).
Thomann et al. 2017 (14)	Ressonância Magnética Funcional em Repouso (RMNf)	Foi observada conectividade anormal em pacientes com DC apenas nos subsistemas da DMN ($p < 0,05$). A conectividade aumentada foi encontrada no cíngulo anterior e no giro frontal medial superior esquerdo e no córtex cingulado médio.
Thomann et al. 2021 (132)	Ressonância Magnética Estrutural (RMNe) e Ressonância Magnética Funcional (RMNf)	A análise conjunta de componentes independentes detectou alterações estruturais nas regiões frontal média e temporal, e alterações funcionais no giro frontal superior no giro frontal medial e inferior, temporal inferior, reto e giro subcaloso de pacientes com DC em comparação com pacientes controles.
Thommann et al. 2017(133)	Ressonância Magnética Alta Resolução	A transitividade, uma medida de segregação global da rede neural, foi significativamente reduzida nos pacientes com DC ($P = 0,003$). Regionalmente, os pacientes apresentaram uma redução da centralidade de intermediação nodal no insula e cíneo direitos e no córtex frontal superior esquerdo e uma redução do grau nodal no cíngulo hemisférico esquerdo e no córtex orbitofrontal lateral esquerdo e medial direito.
Yeske et al. 2024 (137)	Ressonância Magnética	Pacientes com DC apresentaram maior similaridade cerebral com pacientes controles mais velhos do que com seus pares saudáveis da mesma idade.

Autor / Ano	Método de avaliação	Desfecho
Zhang et al. 2021 (138)	Ressonância Magnética e Ressonância Magnética Funcional em Repouso (RMNf)	Comparado com controles, pacientes com DC apresentaram volume de substância cinzenta na ínsula anterior dorsal esquerda e na ínsula posterior bilateral. A CF do parahipocampo/hipocampo com ínsula anterior dorsal esquerda e ínsula posterior bilateral estava negativamente correlacionada com o índice de atividade da DC (IADC).

Tabela 8: Desfecho do estudo sobre Vagotomia

Distúrbios ou doenças neurológicos	Método de avaliação	Desfecho
Vagotomia (120)	Banco de dados de Prontuários eletrônicos	Apresentou associação positiva entre vagotomia e DC (HR= 3,63, 95% CI = 1,94 – 6,8 para vagotomia troncular, HR = 2,06, 95% CI = 1,49 – 2,84 para vagotomia seletiva).

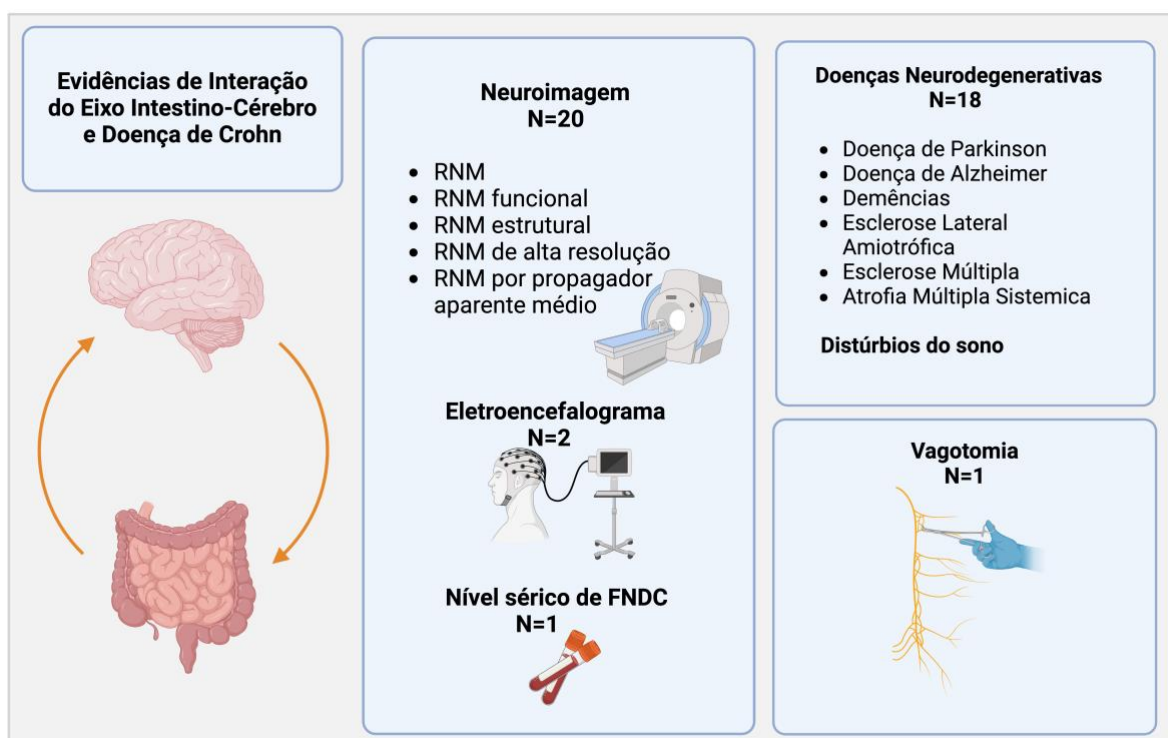


Figura 6: Resumo dos métodos utilizados para análise funcional ou estrutural cerebral na DC e as doenças e distúrbios neurológicos analisados em pacientes com DC e quantidade respectiva de estudos relacionados ao tema. RNM = Ressonância Nuclear Magnética; FNDC= Fator Neurotrófico derivado do cérebro.

6. DISCUSSÃO

6.1. Distúrbios neurológicos

6.1.2. Doenças neurodegenerativas

Entre os 50 artigos selecionados, 18 estudaram a associação de DC com doenças neurodegenerativas. Dentre elas, 10 referiram-se a DP, 2 estudaram mais de um tipo de demência, um artigo relacionado à DA, um sobre ELA, dois sobre EM e um relacionado a AMS. Observou-se um foco no estudo de DP e DC, no entanto, os métodos de avaliação dessa associação se mostraram bastante distintos, assim como os resultados.

6.1.2.1. Doença de Parkinson e Doença de Crohn

A DP é a doença motora neurodegenerativa mais comum no mundo. Os sintomas motores incluem tremor, bradicinesia, instabilidade postural e rigidez muscular (143). A fisiopatologia sugerida na literatura é relacionada à perda progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta associadas a corpos de Lewy (agregados anormais de proteínas, sendo a alfa-sinucleína a principal delas) nos neurônios restantes. Além disso, algumas evidências associam a DP com a presença de inflamação crônica intestinal em baixos níveis, induzindo a formação de alfa-sinucleína anormal que se propagaria para o cérebro através do nervo vago ou da BHC, cuja permeabilidade também é influenciada pela inflamação intestinal crônica,(144, 145) levantando assim um interesse sobre a possibilidade de uma relação da DP com DII.

Dentre os artigos incluídos na RS sobre DP, cinco exploraram dados a partir de análise de Banco de dados de prontuários. Camacho-Soto et al.(98) mostraram que DP foi inversamente associada a DC. Já Park et al.(123) demonstraram que pacientes com DC apresentam chance 2,2 vezes maior de desenvolver DP, sendo o tratamento com corticosteroides aparentemente um fator protetor nestes casos. Nessa mesma direção, Weimers(141) observou que pacientes com DC apresentaram o risco geral de DP 30% maior quando comparado com pacientes saudáveis. No entanto, Loosen et al.(121) e Wang et al.(134) não encontraram correlação significativa entre as doenças.

Importante salientar que no estudo de Camacho-Soto e Loosen houve o controle para acesso e frequência de atendimento médico, podendo talvez explicar

por que houve um resultado contrastante a de outros estudos. Isso porque o maior acesso a serviço de saúde pode levar ao viés de vigilância, afinal, há maior chance de diagnóstico se o paciente frequentar mais o serviço de saúde. Quando Weimers(141) ajusta a análise para a quantidade de visitas médicas, o aumento de risco de DP em pacientes com DC desaparece, o que confirma os achados de Loosen.

Freuer et al.(103) e Witoelar et al.(135) avaliaram a associação entre DP e DC por meio de GWAS, que é o Estudo de associação de Genoma completo, a fim de avaliar sobreposição de genes relacionados a ambas as doenças. Enquanto os primeiros, com foco em análise de causalidade, não mostraram associação causal significativa entre DP e DC, os últimos encontraram sobreposição genética, no entanto associada a compartilhamento de loco gênico de suscetibilidade.

Outros estudos sobre DP exploraram o campo da genética, como o caso de Hui et al.(109) e Kang et al.(111). No primeiro estudo encontraram associação do gene LRRK2 com efeitos genéticos similares em DP e DC por meio de sequenciamento de exoma. No último, foram identificadas variantes genéticas compartilhadas nas duas doenças, o que pode indicar possível base genética comum entre elas. Já Zheng(139) trabalhou com análise de banco de dados de transcriptômicos de sangue periférico, encontrando 178 genes diferencialmente expressos de maneira comum entre as duas doenças (sendo 113 genes aumentados e 65 genes diminuídos).

Mesmo os estudos epidemiológicos apresentando resultados conflitantes e limitações, os estudos genéticos trazem dados que levantam a possibilidade de interação entre DP e DC. Nesse sentido, futuros estudos poderiam focar em análises com o cuidado de driblar os possíveis vieses como os encontrados nos estudos mencionados.

6.1.2.2. Doença de Alzheimer, outras Demências e Doença de Crohn

A Demência é uma condição que contempla várias doenças neurodegenerativas caracterizada pela deterioração da memória, habilidades cognitivas e comportamentais com impacto progressivo nas atividades diárias com possibilidade de completa deterioração da independência e autonomia do indivíduo (146). Alguns estudos experimentais têm indicado que a inflamação intestinal crônica pode desencadear a neuroinflamação, desempenhando papel crucial na patogênese de distúrbios neurodegenerativos como a demência (147, 148).

Sand et al.(125) e Zingel et al.(140) investigaram como DC poderia estar associada com o risco de desenvolvimento de diferentes tipos de demência por meio da análise de dados de prontuário médico. No entanto, os resultados foram contraditórios. Enquanto Sand et al. encontraram uma chance aumentada para demências de todas as causas em pacientes com DC, com maior chance no desenvolvimento de demência frontotemporal, Zingel et al. mostraram que DC não estaria associado ao aumento significativo de demências

Já Aggarwal et al (94) exploraram a relação de DA e DC por meio de um estudo retrospectivo com análise de banco de dados de prontuários e excluindo outras causas de demência. A partir dos achados, sugeriram que idade acima de 65 anos em pacientes caucasianos seria associado com maiores chances de DA em indivíduos com DC ($p<0,0001$).

6.1.2.3. Esclerose Lateral Amiotrófica, Atrofia Múltipla Sistêmica e Esclerose Múltipla

A ELA é uma doença neurodegenerativa grave caracterizada pela degeneração dos neurônios motores, evoluindo em paralisia dos músculos voluntários (149). Há evidências de que ELA esteja relacionada com a desregulação do sistema imunológico, sendo inclusive associada a uma série de distúrbios autoimunes ou imune relacionadas que supostamente poderiam ser precursoras do desenvolvimento (150). Li et al exploraram a correlação genética da ELA e cerca de 10 doenças imunomediadas, incluindo DC. Os autores investigaram ELA e DC por meio de GWAS para avaliação de associações genéticas. No entanto, constataram associação genética mínima e não significativa entre DC e ELA.

Outra doença neurodegenerativa explorada foi a AMS, que é uma rara doença neurodegenerativa, que apresenta uma variedade de sintomas como parkinsonismo, ataxia cerebelar e disfunção autonômica (151). É uma doença também associada à agregação anormal de alfa-sinucleína, encontradas nas células da glia nesta condição (152). Por meio de dados de estudo de associação genômica, Shadrin (126) apresentou etiologia genética compartilhada entre AMS e DC no gene C7, indicando que a variabilidade genética dentro de C7 poderia modular os riscos de doença de AMS e DC.

Já Yang et al(136) e Sonnenberg et al(129) estudaram EM, caracterizada por ser uma doença inflamatória do SNC, evoluindo com diminuição de capacidade cognitiva, controle da bexiga e limitações de locomoção(153). Levantou-se a possibilidade de associação entre EM e DC devido seus padrões epidemiológicos e imunológicos comuns(154). O primeiro estudo identificou três polimorfismos de nucleotídeo único compartilhados entre EM e DC, no entanto, nenhum sendo significativo. Já o segundo encontrou associação entre EM e o diagnóstico simultâneo de DC.

Um dos artigos(119) abordou mais de uma doença neurodegenerativa (DP, DA e ELA) na mesma análise, por meio de Análise Mendeliana Randomizada que é uma abordagem estatística que utiliza variantes genéticas conhecidas para investigar relações causais, no caso, entre DC e outras doenças neurodegenerativas. Com esse método não foi sugerido efeito causal da DC em DP, ELA ou DA.

6.1.2.4. Distúrbios do sono

Oito estudos incluídos exploraram os distúrbios do sono em pacientes com DC. Quatro (101, 104, 106, 128) deles estudaram dados de análises subjetivas provenientes de questionários sobre qualidade do sono, o *Pittsburg Sleep Quality Index* – PSQI. Três estudos relacionaram maiores sintomas de distúrbios do sono e pior qualidade em pacientes com DC quando comparados com adultos saudáveis, correlacionando inclusive piores resultados com pacientes em atividade da doença. No entanto, Hastalíklaria et al. não encontraram diferenças significativas do PSQI em pacientes com DC, e mostraram maior vespertinidade (preferência pelo período da tarde ou noite) nesses pacientes.

Já em relação aos estudos que analisaram parâmetros objetivos de qualidade de sono, Bar-Gil Shitrit (97) analisaram pacientes por meio de Polissonografia Ambulatorial e mostraram que portadores de DC apresentaram menor sono REM e menor sono leve em comparação com pacientes controles. Já Iskandar(110) analisaram de maneira objetiva por meio de actígrafo e correlacionaram com a escala clínica de Harvey Bradshaw. O resultado foi surpreendente, mostrando que pacientes com DC não mostraram alteração significativa da qualidade do sono quando comparado com grupos controles.

Chen et al (99) realizaram estudo genético onde exploraram bancos de dados para investigar a relação de pacientes com DC e características do sono e não encontraram nenhum efeito causal entre os aspectos estudados e a doença. Já Hoffman et al. (115) avaliaram a associação de Dispneia Obstrutiva do Sono (DOS) e DC investigando informações de histórico médico de mais de 4 milhões de americanos e encontraram risco aumentado de pacientes com DC desenvolverem DOS.

É importante ressaltar as limitações de estudos que abrangem apenas questionários para análise do sono devido o seu caráter subjetivo em relação a percepção da doença. Além disso, o estudo de Iskandar (110) expõe justamente essa limitação ao mostrar que a percepção dos pacientes com DC em relação ao sono não confirmaram os dados coletados nos actígrafos. Já quando analisamos a utilização de Polissonografia para essa análise, cabe lembrar que não simula a situação habitual de sono dos pacientes já que se encontram em ambiente ambulatorial para o exame, diferente do actígrafo, o qual os dados são coletados durante a rotina de sono habitual do paciente. Dessa maneira, não é possível analisar o quanto dormir em ambiente não habitual teria maior impacto ou não no sono do paciente com DC em comparação com pacientes saudáveis. Assim, futuros estudos poderiam trazer a comparação de parâmetros objetivos para esclarecimentos de eventuais vieses.

6.2. Estudos que exploram exames de neuroimagem, EEG ou nível sérico de FNDC

6.2.1. Exames de Neuroimagem

Foram incluídos 20 estudos que utilizaram técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) para estudar o cérebro de pacientes de DC de diferentes maneiras. A mais utilizada foi a RNM funcional (RMNf), encontrada em sete (46,7%) estudos. Mas também foram utilizadas a RNM Estrutural (RMNe), RM de alta resolução (RMNAR) e RM por propagador aparente médio (RMNPAM).

- RMNf: Permite estudar a atividade cerebral em tempo real, por meio da detecção de mudança de fluxo sanguíneo cerebral, relacionada a atividade neuronal.
- RMNe: Permite a visualização da estrutura anatômica do cérebro. Fornecendo imagens de alta resolução com visualização detalhada de regiões cerebrais.

- RMNAR: Usada com a mesma finalidade do RMNe, consegue visualizar áreas estruturais cerebrais menores e mais detalhadas.
- RMNPAM: Técnica de imagem baseada na RMN por difusão, permitindo estudar a difusão da água nas estruturas cerebrais, sendo utilizada para o mapeamento da conectividade cerebral e a integridade das fibras nervosas.

No estudo por meio da RMNf, há a utilização de diferentes métricas para a avaliação de diferentes aspectos da atividade cerebral. Sendo elas:

- Amplitude de Flutuação de Baixa Frequência (AFBF ou ALF da sigla do inglês): É a medida da intensidade das variações no sinal de RMNf em frequência normalmente menor que 0,1 Hz. São importantes para compreender o funcionamento do cérebro, indicando atividade e coordenação entre diferentes regiões.
- Conectividade funcional (CF): é a avaliação estatística das relações entre a atividade neuronal de diferentes áreas, sendo geralmente realizado por meio de análises de correlação entre séries temporais de diferentes regiões, revelando padrões de CF entre regiões e redes neurais.
- Homogeneidade Regional (ReHo): refere-se à consistência da atividade neuronal em uma área cerebral de interesse. Quando há alta homogeneidade, sugere-se que a atividade neuronal na região avaliada é altamente consistente, e assim, quando há baixa homogeneidade, é indicado uma atividade mais variável.

Os resultados encontrados nas análises de neuroimagem estão detalhados na Tabela 12. Muitos dos achados são meramente descritivos e não correlacionam com achados clínicos ou funções neuronais específicas. Os resultados apontam com maior frequência a implicação das alterações neuronais encontradas podendo ser relacionadas a anormalidade na atividade e conectividade cerebral de pacientes com DC, sugerindo funcionalidade anormal relacionada a regulação de sensação visceral, processamento de dor e neuroimunidade. Além disso, em pacientes com DC foram demonstrados padrões de ativação semelhantes aos encontrados em adultos saudáveis mais velhos, sugerindo envelhecimento cerebral precoce em pacientes com DC quando comparado com controles sem a doença(137).

Assim como nos estudos sobre doenças neurodegenerativas, os estudos que abordaram métodos de RNM também foram heterogêneos e mostraram resultados

variados relacionados a alterações em diferentes áreas cerebrais. No entanto, é importante ressaltar que os resultados foram unânimes em mostrar que há alterações funcionais ou estruturais no cérebro do paciente com DC em comparação com adultos saudáveis.

6.1.2. Eletroencefalograma e Nível sérico de FNDC

O EEG é um exame utilizado para registrar a atividade elétrica cerebral, sendo executado por meio de eletrodos que são colocados no couro cabeludo do paciente e conectados a um equipamento que registra a atividade elétrica cerebral. Kelleci et al (112) e Hall et al (105) estudaram alterações cerebrais em pacientes com DC por meio de análise de EEG, demonstrando que as alterações no exame foram significativamente mais comuns em pacientes com DC e que o diagnóstico desta doença é um fator determinante do risco de desenvolver assinaturas de redes cerebrais alteradas(105).

Já Sochal(127) exploraram a relação da avaliação sérica de FNDC com DC. FNDC é uma proteína envolvida em várias funções cerebrais importantes como manutenção e formação de sinapses e conexões neuronais. O estudo mostrou que pacientes com DC apresentaram maior nível sérico de FNDC quando comparados com adultos saudáveis, sendo correlacionado positivamente com gravidade de dor.

6.2. Vagotomia

O nervo vago faz parte do SNA e apresenta função parassimpática essencial no TGI, com papel regulador de respostas imunológicas como a inflamação, além de desempenhar papel na motilidade intestinal. A vagotomia é um procedimento cirúrgico que envolve a interrupção parcial ou remoção do nervo vago, tradicionalmente realizado no tratamento de úlceras pépticas. Sugere-se que essa interrupção poderia influenciar a resposta inflamatória intestinal desempenhando potencial papel no desenvolvimento e progressão da DC. A vagotomia foi foco de estudo de Liu (120), que analisou dados de bancos de dados de prontuários médicos e encontrou associação positiva entre a vagotomia e pacientes com DC, sugerindo que a vagotomia poderia contribuir para desregulação imunológica e aumento de DC.

6.3. Limitações e dificuldades da Revisão Sistemática

Dentre as maiores dificuldades encontradas, pode-se incluir o fato de que grande parte dos artigos encontrados não se tratava do assunto proposto na RS, sendo muitos relacionados a sintomas e doenças psiquiátricas. Sabe-se que há relação da DC com tais condições, e poderia também ser exploradas como evidências de interação intestino-cérebro. No entanto, na literatura há considerável quantidade de revisões que exploram as condições psiquiátricas na DC, então, optou-se pela inclusão apenas dos estudos com foco no aspecto neurológico de pacientes com DC como meio de explorar o EIC e a doença.

Além disso, a origem dos dados encontrados se limitam a América do Norte, Europa e Ásia, evidenciando a dificuldade de encontrar estudos que possam representar outras populações, visto que cada região terá abordagens e desenvolvimentos particulares de saúde e doença.

Outro fator limitante foi o fato de muitos estudos abordarem DII no geral, agrupando DC e RCU na mesma análise, sem especificar os dados referentes somente à DC, impossibilitando a inclusão destes na RS. Outro fator de exclusão foi a ausência de grupo controle (sem DC) em alguns estudos, o que torna o estudo incompatível com as exigências levantadas pelo método PICO, e assim, não sendo capazes de responder à pergunta base desta RS. Ademais, dentre os estudos que respeitam os critérios de elegibilidade, não foram encontrados análises em humanos que explorassem mecanismos que contribuem ao entendimento de como a interação entre EIC e DC acontecesse.

Além disso, os estudos encontrados são majoritariamente observacionais, e assim, incapazes de gerar conclusões além de associativas.

7. CONCLUSÃO

Há crescente interesse no entendimento da relação da DC com o EIC, com estudos bastante heterogêneos na literatura com diferentes abordagens, desde estudos epidemiológicos quanto estudos sobre a alteração funcional e estrutural do cérebro. Não há consenso na literatura em relação como a DC se relaciona com o EIC e assim são necessários novos estudos, porém, a RS mostrou que é um campo com bastante potencial para explicar prognóstico e mesmo etiologia da DC.

8. REFERÊNCIAS:

1. Mulder D, Noble A, Justinich C, Duffin J. A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(5).
2. Crohn B, Ginzburg L, Oppenheimer G. Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer. *JAMA*. 1984;251(1).
3. Freeman H. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(1).
4. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6).
5. Logan I, Bowlus C. The geoepidemiology of autoimmune intestinal diseases. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(5).
6. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(12):720-7.
7. Kotze P, Underwood F, Damião A, Ferraz J, Saad-Hossne R, Toro M, et al. Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: A Systematic Review. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2020;18(2).
8. Greuter T, Vavricka S. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2019;13(4).
9. Zhang Y, Li Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(1).
10. Carabotti M, Scirocco A, Maselli M, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of gastroenterology*. 2015;28(2).
11. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60(5):571-607.
12. Zhang B, Wang H, Bai Y, Tsai S, Su T, Chen T, et al. Inflammatory bowel disease is associated with higher dementia risk: a nationwide longitudinal study. *Gut*. 2021;70(1).

13. Zhu F, Li C, Gong J, Zhu W, Gu L, Li N. The risk of Parkinson's disease in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2019;51(1).
14. Thomann A, Griebel M, PA T, Hirjak D, Ebert M, Szabo K, et al. Intrinsic neural network dysfunction in quiescent Crohn's Disease. *Scientific reports*. 2017;7(1).
15. Liu X, Yu R, Zhu L, Hou X, Zou K. Bidirectional Regulation of Circadian Disturbance and Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(10).
16. Dolinger M, Torres J, Vermeire S. Crohn's disease. *Lancet (London, England)*. 2024.
17. Uitterlinden A. An Introduction to Genome-Wide Association Studies: GWAS for Dummies. *Seminars in reproductive medicine*. 2016;34(4).
18. Torres J, Mehandru S, Colombel J, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10080).
19. Jostins L, Ripke S, Weersma R, Duerr R, McGovern D, Hui K, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422).
20. Huang C, Haritunians T, Okou D, Cutler D, Zwick M, Taylor K, et al. Characterization of genetic loci that affect susceptibility to inflammatory bowel diseases in African Americans. *Gastroenterology*. 2015;149(6).
21. Uniken Venema W, Voskuil M, Dijkstra G, Weersma R, Festen E. The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality. *The Journal of pathology*. 2017;241(2).
22. Mahid S, Minor K, Soto R, Hornung C, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings*. 2006;81(11).
23. Bernstein C, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2008;57(9).
24. Ananthakrishnan A. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2015;12(4).
25. Levine A, Sigall Boneh R, Wine E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2018;67(9).

26. Ungaro R, Bernstein C, Gearry R, Hviid A, Kolho K, Kronman M, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(11).
27. Cornish J, Tan E, Simillis C, Clark S, Teare J, Tekkis P. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(9).
28. Ananthakrishnan A, Higuchi L, Huang E, Khalili H, Richter J, Fuchs C, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2012;156(5).
29. Ungaro R, Chang H, Côté-Daigneault J, Mehandru S, Atreja A, Colombel J. Statins Associated With Decreased Risk of New Onset Inflammatory Bowel Disease. *The American journal of gastroenterology*. 2016;111(10).
30. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos G, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019;157(3).
31. Ouellette A. Paneth cells and innate mucosal immunity. *Current opinion in gastroenterology*. 2010;26(6).
32. Hart A, Al-Hassi H, Rigby R, Bell S, Emmanuel A, Knight S, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2005;129(1).
33. Bain C, Mowat A. Macrophages in intestinal homeostasis and inflammation. *Immunological reviews*. 2014;260(1).
34. Bernink J, Peters C, Munneke M, te Velde A, Meijer S, Weijer K, et al. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues. *Nature immunology*. 2013;14(3).
35. Geremia A, Arancibia-Cárcamo C, Fleming M, Rust N, Singh B, Mortensen N, et al. IL-23-responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease. *The Journal of experimental medicine*. 2011;208(6).
36. Bernink J, Krabbendam L, Germar K, de Jong E, Gronke K, Kofoed-Nielsen M, et al. Interleukin-12 and -23 Control Plasticity of CD127(+) Group 1 and Group 3 Innate Lymphoid Cells in the Intestinal Lamina Propria. *Immunity*. 2015;43(1).
37. Bonilla F, Oettgen H. Adaptive immunity. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(2 Suppl 2).

38. Hirahara K, Nakayama T. CD4⁺ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *International immunology*. 2016;28(4).
39. Uhlig H, Powrie F. Translating Immunology into Therapeutic Concepts for Inflammatory Bowel Disease. *Annual review of immunology*. 2018;36.
40. Roda G, Chien NS, Kotze P, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nature reviews Disease primers*. 2020;6(1).
41. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical journal of gastroenterology*. 2018;11(1).
42. Eckburg P, Bik E, Bernstein C, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science (New York, NY)*. 2005;308(5728).
43. Andoh A. Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health. *Digestion*. 2016;93(3).
44. Fujimoto T, Imaeda H, Takahashi K, Kasumi E, Bamba S, Fujiyama Y, et al. Decreased abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* in the gut microbiota of Crohn's disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28(4).
45. Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, Fujii M, Shioya M, Imaeda H, et al. Reduced Abundance of Butyrate-Producing Bacteria Species in the Fecal Microbial Community in Crohn's Disease. *Digestion*. 2016;93(1).
46. de Souza H, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2016;13(1).
47. Palmela C, Chevarin C, Xu Z, Torres J, Sevrin G, Hirten R, et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2018;67(3).
48. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán L, Gratadoux J, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(43).
49. Caparrós E, Wiest R, Scharl M, Rogler G, Gutiérrez Casbas A, Yilmaz B, et al. Dysbiotic microbiota interactions in Crohn's disease. *Gut microbes*. 2021;13(1).
50. Didriksen B, Eshleman E, Alenghat T. Epithelial regulation of microbiota-immune cell dynamics. *Mucosal immunology*. 2024.

51. Zeissig S, Bürgel N, Günzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U, et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut*. 2007;56(1).
52. Vaishnava S, Yamamoto M, Severson K, Ruhn K, Yu X, Koren O, et al. The antibacterial lectin RegIIIgamma promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine. *Science (New York, NY)*. 2011;334(6053).
53. Chassaing B, Koren O, Goodrich J, Poole A, Srinivasan S, Ley R, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. 2015;519(7541).
54. Boltin D, Perets T, Vilkin A, Niv Y. Mucin function in inflammatory bowel disease: an update. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(2).
55. Levine B, Mizushima N, Virgin H. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature*. 2011;469(7330).
56. Soderholm A, Pedicord V. Intestinal epithelial cells: at the interface of the microbiota and mucosal immunity. *Immunology*. 2019;158(4).
57. Mahapatro M, Erkert L, Becker C. Cytokine-Mediated Crosstalk between Immune Cells and Epithelial Cells in the Gut. *Cells*. 2021;10(1).
58. Kobayashi K, Chamaillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Nuñez G, et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science (New York, NY)*. 2005;307(5710).
59. Hugot J, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard J, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837).
60. Ogura Y, Bonen D, Inohara N, Nicolae D, Chen F, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837).
61. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder C, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(4).
62. Annese V, Daperno M, Rutter M, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(12).

63. Allocca M, Fiorino G, Danese S. Cross-sectional imaging modalities in Crohn's disease. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2013;31(2).
64. Mello J, Gomes L, Silva J, Siqueira N, Pascoal L, Martinez C, et al. The role of chemokines and adipokines as biomarkers of Crohn's disease activity: a systematic review of the literature. *American journal of translational research*. 2021;13(8).
65. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55(3).
66. Diamanti A, Panetta F, Basso M, Forgione A, Colistro F, Bracci F, et al. Diagnostic work-up of inflammatory bowel disease in children: the role of calprotectin assay. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(11).
67. van Rheeën P, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;341.
68. Carroccio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellotta F, Cavataio F, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clinical chemistry*. 2003;49(6 Pt 1).
69. Kristensen V, Moum B. Correspondence: fecal calprotectin and cut-off levels in inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2015;50(9).
70. Vuitton L, Marteau P, Sandborn W, Levesque B, Feagan B, Vermeire S, et al. IOIBD technical review on endoscopic indices for Crohn's disease clinical trials. *Gut*. 2016;65(9).
71. Satsangi J, Silverberg M, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6).
72. Jeong D, Kim S, Son M, Son C, Kim J, Kronbichler A, et al. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *Autoimmunity reviews*. 2019;18(5).
73. Cheifetz A. Management of active Crohn disease. *JAMA*. 2013;309(20).
74. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.
75. Herfarth H, Kappelman M, Long M, Isaacs K. Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory bowel diseases*. 2016;22(1).

76. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):289-97.
77. D'Amico F, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Ustekinumab in Crohn's Disease: New Data for Positioning in Treatment Algorithm. *Journal of Crohn's & colitis*. 2022;16(Supplement_2).
78. Adegbola S, Sahnun K, Warusavitarne J, Hart A, Tozer P. Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(8).
79. Collins S. Interrogating the Gut-Brain Axis in the Context of Inflammatory Bowel Disease: A Translational Approach. *Inflammatory bowel diseases*. 2020;26(4).
80. Osadchiy V, Martin C, Mayer E. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2019;17(2).
81. Mayer E, Nance K, Chen S. The Gut-Brain Axis. *Annual review of medicine*. 2022;73.
82. Tolhurst G, Heffron H, Lam Y, Parker H, Habib A, Diakogiannaki E, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012;61(2).
83. Yano J, Yu K, Donaldson G, Shastri G, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015;161(2).
84. Samuel B, Shaito A, Motoike T, Rey F, Backhed F, Manchester J, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(43).
85. Goehler L, Gaykema R, Opitz N, Reddaway R, Badr N, Lyte M. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain, behavior, and immunity*. 2005;19(4).
86. Rusch J, Layden B, Dugas L. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Frontiers in endocrinology*. 2023;14.
87. Dinan T, Cryan J. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *The Journal of physiology*. 2017;595(2).
88. Salami M. Interplay of Good Bacteria and Central Nervous System: Cognitive Aspects and Mechanistic Considerations. *Frontiers in neuroscience*. 2021;15.

89. Günther C, Rothhammer V, Karow M, Neurath M, Winner B. The Gut-Brain Axis in Inflammatory Bowel Disease-Current and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(16).
90. Drokhlyansky E, Smillie C, Van Wittenberghe N, Ericsson M, Griffin G, Eraslan G, et al. The Human and Mouse Enteric Nervous System at Single-Cell Resolution. *Cell*. 2020;182(6).
91. Hess A, Roesch J, Saake M, Sergeeva M, Hirschmann S, Neumann H, et al. Functional Brain Imaging Reveals Rapid Blockade of Abdominal Pain Response Upon Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(4).
92. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015;24(2):335-42.
93. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*. 2016;5(1).
94. Aggarwal M, Alkhayyat M, Abou Saleh M, Sarmini M, Singh A, Garg R, et al. Alzheimer Disease Occurs More Frequently In Patients With Inflammatory Bowel Disease: Insight From a Nationwide Study. *Journal of clinical gastroenterology*. 2023;57(5).
95. Agostini A, Benuzzi F, Ballotta D, Rizzello F, Gionchetti P, Filippini N. Differential Brain Structural and Functional Patterns in Crohn's Disease Patients are Associated with Different Disease Stages. *Inflammatory bowel diseases*. 2023;29(8).
96. Liu P, Li R, Bao C, Wei Y, Fan Y, Liu Y, et al. Altered topological patterns of brain functional networks in Crohn's disease. *Brain imaging and behavior*. 2018;12(5).
97. 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. *Digestive diseases and sciences*. 2018;63(11).
98. Camacho-Soto A, Gross A, Searles Nielsen S, Dey N, Racette B. Inflammatory bowel disease and risk of Parkinson's disease in Medicare beneficiaries. *Parkinsonism & related disorders*. 2018;50.
99. Chen M, Peng W, Tang T, Zheng H. Differential Sleep Traits Have No Causal Effect on Inflammatory Bowel Diseases: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in pharmacology*. 2021;12.
100. Chen F, Zhang S, Li P, Xu K, Liu C, Geng B, et al. Disruption of Periaqueductal Gray-default Mode Network Functional Connectivity in Patients with Crohn's Disease with Abdominal Pain. *Neuroscience*. 2023;517.

101. Chrobak A, Nowakowski J, Zwolińska-Wcisło M, Cibor D, Przybylska-Feluś M, Ochrya K, et al. Associations between chronotype, sleep disturbances and seasonality with fatigue and inflammatory bowel disease symptoms. *Chronobiology international*. 2018;35(8).
102. Fan Y, Bao C, Wei Y, Wu J, Zhao Y, Zeng X, et al. Altered functional connectivity of the amygdala in Crohn's disease. *Brain imaging and behavior*. 2020;14(6).
103. Freuer D, Meisinger C. Association between inflammatory bowel disease and Parkinson's disease: A Mendelian randomization study. *NPJ Parkinson's disease*. 2022;8(1).
104. Gîlc-Blanariu G, Ștefnescu G, Trifan A, Moscalu M, Dimofte M, Ștefnescu C, et al. Sleep Impairment and Psychological Distress among Patients with Inflammatory Bowel Disease-beyond the Obvious. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(7).
105. Hall C, Radford-Smith G, Savage E, Robinson C, Cocchi L, Moran R. Brain signatures of chronic gut inflammation. *Frontiers in psychiatry*. 2023;14.
106. Sahbaz C, Biberici Keskin E. Chronotype and Sleep Quality in Patients with Inflammatory Bowel Disease. <http://search/dergi/detay/48>. 2020.
107. Hou J, Mohanty R, Nair V, Dodd K, Beniwal-Patel P, Saha S, et al. Alterations in resting-state functional connectivity in patients with Crohn's disease in remission. *Scientific reports*. 2019;9(1).
108. Hou J, Dodd K, Nair V, Rajan S, Beniwal-Patel P, Saha S, et al. Alterations in brain white matter microstructural properties in patients with Crohn's disease in remission. *Scientific reports*. 2020;10(1).
109. Hui K, Fernandez-Hernandez H, Hu J, Schaffner A, Pankratz N, Hsu N, et al. Functional variants in the LRRK2 gene confer shared effects on risk for Crohn's disease and Parkinson's disease. *Science translational medicine*. 2018;10(423).
110. Iskandar H, Linan E, Patel A, Moore R, Lasanajak Y, Gyawali C, et al. Self-reported sleep disturbance in Crohn's disease is not confirmed by objective sleep measures. *Scientific reports*. 2020;10(1).
111. Kang X, Ploner A, Wang Y, Ludvigsson J, Williams D, Pedersen N, et al. Genetic overlap between Parkinson's disease and inflammatory bowel disease. *Brain communications*. 2023;5(1).
112. Kelleci U, Calhan T, Sahin A, Aydin-Ozemir Z, Kahraman R, Ozdil K, et al. Electroencephalography Findings in Crohn's Disease. *Clinical EEG and neuroscience*. 2019;50(2).

113. Kong N, Gao C, Zhang F, Zhang M, Yue J, Lv K, et al. Neurophysiological Effects of the Anterior Cingulate Cortex on the Exacerbation of Crohn's Disease: A Combined fMRI-MRS Study. *Frontiers in neuroscience*. 2022;16.
114. Kornelsen J, Wilson A, Labus J, Witges K, Mayer E, Bernstein C. Brain Resting-State Network Alterations Associated With Crohn's Disease. *Frontiers in neurology*. 2020;11.
115. Hoffman K, Mansoor E, Panhwar M, Regueiro M, Cooper G, Qazi T. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Is Increased in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Large, Multi-Network Study. *Crohn's & colitis* 360. 2022;4(3).
116. Li L, Ma J, Xu J, Zheng Y, Xie Q, Rong L, et al. Brain functional changes in patients with Crohn's disease: A resting-state fMRI study. *Brain and behavior*. 2021;11(8).
117. Li C, Yang T, Ou R, Wei Q, Shang H. Genome-wide genetic links between amyotrophic lateral sclerosis and autoimmune diseases. *BMC medicine*. 2021;19(1).
118. Li L, Ma J, Hua X, Zhou Y, Qiu Y, Zhu Z, et al. Altered Intra- and Inter-Network Functional Connectivity in Patients With Crohn's Disease: An Independent Component Analysis-Based Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Frontiers in neuroscience*. 2022;16.
119. Li H, Wen Z. Effects of ulcerative colitis and Crohn's disease on neurodegenerative diseases: A Mendelian randomization study. *Frontiers in genetics*. 2022;13.
120. Liu B, Wanders A, Wirdefeldt K, Sjölander A, Sachs M, Eberhardson M, et al. Vagotomy and subsequent risk of inflammatory bowel disease: a nationwide register-based matched cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2020;51(11).
121. Loosen S, Yaqubi K, May P, Konrad M, Gollop C, Luedde T, et al. Association between Inflammatory Bowel Disease and Subsequent Development of Restless Legs Syndrome and Parkinson's Disease: A Retrospective Cohort Study of 35,988 Primary Care Patients in Germany. *Life (Basel, Switzerland)*. 2023;13(4).
122. Nair V, Dodd K, Rajan S, Santhanubosu A, Beniwal-Patel P, Saha S, et al. A Verbal Fluency Task-Based Brain Activation fMRI Study in Patients with Crohn's Disease in Remission. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2019;29(5).

123. Park S, Kim J, Chun J, Han K, Soh H, Kang E, et al. Patients with Inflammatory Bowel Disease Are at an Increased Risk of Parkinson's Disease: A South Korean Nationwide Population-Based Study. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(8).
124. Qiu Y, Li Q, Wu D, Zhang Y, Cheng J, Cao Z, et al. Altered mean apparent propagator-based microstructure and the corresponding functional connectivity of the parahippocampus and thalamus in Crohn's disease. *Frontiers in neuroscience*. 2022;16.
125. Rønnow Sand J, Troelsen F, Horváth-Puhó E, Henderson V, Sørensen H, Erichsen R. Risk of dementia in patients with inflammatory bowel disease: a Danish population-based study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2022;56(5).
126. Shadrin A, Mucha S, Ellinghaus D, Makarios M, Blauwendraat C, Sreelatha A, et al. Shared Genetics of Multiple System Atrophy and Inflammatory Bowel Disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2021;36(2).
127. Sochal M, Małecka-Panas E, Gabryelska A, Fichna J, Talar-Wojnarowska R, Szmyd B, et al. Brain-derived neurotrophic factor is elevated in the blood serum of Crohn's disease patients, but is not influenced by anti-TNF- α treatment-A pilot study. *Neurogastroenterology and motility*. 2021;33(6).
128. Sofia M, Lipowska A, Zmeter N, Perez E, Kavitt R, Rubin D. Poor Sleep Quality in Crohn's Disease Is Associated With Disease Activity and Risk for Hospitalization or Surgery. *Inflammatory bowel diseases*. 2020;26(8).
129. Sonnenberg A, Duong H, McCarty D, El-Serag H. Concurrence of inflammatory bowel disease with multiple sclerosis or Hodgkin lymphoma. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2023;35(12).
130. Thapaliya G, Eldegaidy S, Asghar M, McGing J, Radford S, Francis S, et al. The relationship between Central Nervous System morphometry changes and key symptoms in Crohn's disease. *Brain imaging and behavior*. 2023;17(2).
131. Thapaliya G, Eldegaidy S, Radford S, Francis S, Moran G. An examination of resting-state functional connectivity in patients with active Crohn's disease. *Frontiers in neuroscience*. 2023;17.
132. Thomann A, Schmitgen M, Kmuche D, Ebert M, Thomann P, Szabo K, et al. Exploring joint patterns of brain structure and function in inflammatory bowel diseases using multimodal data fusion. *Neurogastroenterology and motility*. 2021;33(6).

133. Thomann A, Reindl W, Wüstenberg T, Kmuche D, Ebert M, Szabo K, et al. Aberrant brain structural large-scale connectome in Crohn's disease. *Neurogastroenterology and motility*. 2019;31(6).
134. Wang H, Wang Z, Tian J, Ma D, Shi C. Association between inflammatory bowel disease and Parkinson's disease: a prospective cohort study of 468,556 UK biobank participants. *Frontiers in aging neuroscience*. 2024;15.
135. Witoelar A, Jansen I, Wang Y, Desikan R, Gibbs J, Blauwendraat C, et al. Genome-wide Pleiotropy Between Parkinson Disease and Autoimmune Diseases. *JAMA neurology*. 2017;74(7).
136. Yang Y, Musco H, Simpson-Yap S, Zhu Z, Wang Y, Lin X, et al. Investigating the shared genetic architecture between multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases. *Nature communications*. 2021;12(1).
137. Yeske B, Hou J, Chu D, Adluru N, Nair V, Beniwal-Patel P, et al. Structural brain morphometry differences and similarities between young patients with Crohn's disease in remission and healthy young and old controls. *Frontiers in neuroscience*. 2024;18.
138. Zhang S, Chen F, Wu J, Liu C, Yang G, Piao R, et al. Altered structural covariance and functional connectivity of the insula in patients with Crohn's disease. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2022;12(2).
139. Zheng H, Qian X, Tian W, Cao L. Exploration of the Common Gene Characteristics and Molecular Mechanism of Parkinson's Disease and Crohn's Disease from Transcriptome Data. *Brain sciences*. 2022;12(6).
140. Zingel R, Bohlken J, Kostev K. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Dementia: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2021;80(4).
141. Weimers P, Halfvarson J, Sachs M, Saunders-Pullman R, Ludvigsson J, Peter I, et al. Inflammatory Bowel Disease and Parkinson's Disease: A Nationwide Swedish Cohort Study. *Inflammatory bowel diseases*. 2019;25(1).
142. Bao C, Liu P, Liu H, Jin X, Shi Y, Wu L, et al. Difference in regional neural fluctuations and functional connectivity in Crohn's disease: a resting-state functional MRI study. *Brain imaging and behavior*. 2018;12(6).
143. Bloem B, Okun M, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10291).

144. Spielman L, Gibson D, Klegeris A. Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases. *Neurochemistry international*. 2018;120.
145. Lionnet A, Leclair-Visonneau L, Neunlist M, Murayama S, Takao M, Adler C, et al. Does Parkinson's disease start in the gut? *Acta neuropathologica*. 2018;135(1).
146. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10248).
147. Zhang M, Shi Y, Jiang H. The risk of dementia in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *International journal of colorectal disease*. 2022;37(4).
148. He X, Li L, Xian W, Li M, Zhang L, Xu J, et al. Chronic colitis exacerbates NLRP3-dependent neuroinflammation and cognitive impairment in middle-aged brain. *Journal of neuroinflammation*. 2021;18(1).
149. Brown R, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2017;377(2).
150. Beers D, Appel S. Immune dysregulation in amyotrophic lateral sclerosis: mechanisms and emerging therapies. *The Lancet Neurology*. 2019;18(2).
151. Liu M, Wang Z, Shang H. Multiple system atrophy: an update and emerging directions of biomarkers and clinical trials. *Journal of neurology*. 2024.
152. Papp M, Kahn J, Lantos P. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *Journal of the neurological sciences*. 1989;94(1-3).
153. Thompson A, Baranzini S, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10130).
154. Kosmidou M, Katsanos A, Katsanos K, Kyritsis A, Tsivgoulis G, Christodoulou D, et al. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*. 2017;264(2).

9. ANEXO

9.1. Comprovante de submissão do artigo para a revista *American Journal of Translational Research*

Tracking ID: **AJTR0158586**

Submitted by Raquel Leal (rafranco.unicamp@gmail.com (mailto:rafranco.unicamp@gmail.com)) at 2024-06-20 05:29:11

Status:	Under Review ✖ Withdraw (Javascript: void(0);)
Journal:	American Journal of Translational Research
Title:	Interaction Between the Gut-Brain Axis and Crohn's Disease - a Systematic Review
Running Title:	Brain-Gut Axis and Crohn's Disease
Keywords:	Brain-Gut Axis, Gut-Brain Axis, Crohn's Disease
Manuscript Type:	Original Article
Affiliation:	Inflammatory Bowel Disease Research Laboratory, Gastrocenter, Colorectal Surgery Unit, School of Medical Sciences, University of Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil
Abstract:	Introduction: The Gut-Brain Axis (GBA) is a remarkably complex bidirectional communication system involving immune, metabolic, hormonal, and neuronal pathways and responses, enabling communication between intestinal stimuli and the Central Nervous System (CNS). The functioning of the GBA is not yet fully understood; however, recent studies highlight the association between Crohn's Disease (CD) and neurological disorders such as sleep disorders, Parkinson's disease, and dementia, among others. Objective: Conduct a systematic review (SR) to find evidence of the association between CD and the GBA. Methodology: This study conducted a rigorous SR employing a comprehensive search strategy and strict inclusion criteria, and it was conducted by searching for studies published between 2017 and 2024 in the following databases: PUBMED, PUBMED PMC, BV5-BIREME, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, EMBASE, and COCHRANE. Results: Fifty original research articles were included. Among them, 20 studies addressed neuroimaging methods to evaluate CD patients' functional or structural brain changes. Neurodegenerative diseases were the second most addressed topic in the studies, with 18 articles related to different diseases such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, dementia, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Multiple Sclerosis, and Multiple System Atrophy. Eight articles addressed sleep disorders related to CD, two explored Electroencephalography changes, one investigated serum levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor, and one correlated vagotomy with CD. Conclusion: There is a growing interest in understanding the relationship between CD and the GBA, with highly heterogeneous studies in the literature employing different approaches, from epidemiological studies to those about functional and structural brain changes. There is no consensus in the literature on how CD relates to the GBA; thus, further studies are necessary. However, this SR showed that it is a field with significant potential to explain the prognosis and even the etiology of DC, underscoring the vast complexity of the GBA.

9.2. Parecer de dispensa do Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp



Cidade Universitária "Zeferino Vaz", 24 de novembro de 2021.

SIGAD: Of. CEP nº 215/2021

Prof.^a Dra. Raquel Franco Leal
Pesquisadora Responsável

**REF.: DISPENSA DE APRESENTAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA PARA
AVALIAÇÃO DO SISTEMA CEP-CONEP.**

Prezada Senhora,

Informamos que a pesquisa intitulada **"EVIDÊNCIAS DE INTERAÇÃO ENTRE O EIXO INTESTINO-CÉREBRO E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA"**, para fins de Dissertação de mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, cujo aluno é Julian Furtado Silva, sob a orientação da docente supracitada, propõe realizar uma revisão sistemática a fim de encontrar evidências sobre a relação entre a Doença Inflamatória Intestinal e o Eixo intestino-cérebro.

Deste modo, baseados no resumo anexado ao documento, o referido estudo não necessita tramitar pelo Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo Seres Humanos, tendo em vista que será realizada revisão sistemática nas bases de dados: PUBMED, PUBMED PM C, BVS-BIREME, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, EMBASE, COCHRANE, EBSCOHOST, PROQUEST e ENDNOTE WEB.

Ressaltamos que se houver qualquer alteração no escopo do projeto, na qual envolva seres humanos, o CEP/Unicamp deve ser informado para fins de deliberação sobre essas mudanças.

Atenciosamente,

Dra. Renata Maria dos Santos Celeghini
COORDENADORA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
UNICAMP

9.3. Certificado de publicação das imagens geradas no BioRender

Confirmation of Publication and Licensing Rights

April 8th, 2024
Science Suite Inc.

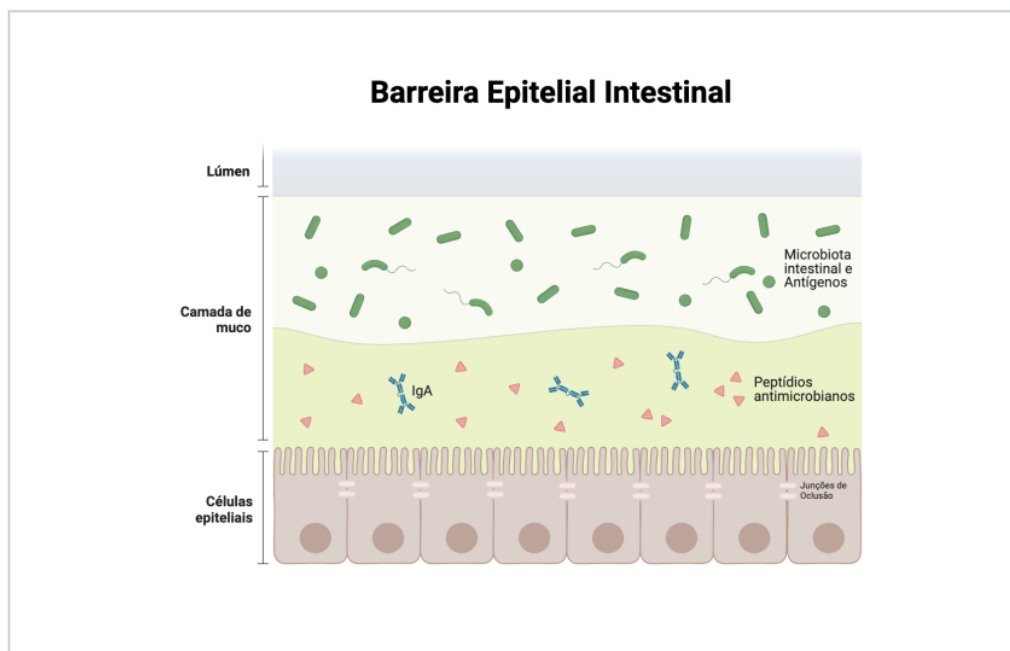
Subscription: Individual
Agreement number: LM26OD932Q
Journal name: Tese de Mestrado de Julian Furtado Silva - Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp

To whom this may concern,

This document is to confirm that Julian Furtado Silva has been granted a license to use the BioRender content, including icons, templates and other original artwork, appearing in the attached completed graphic pursuant to BioRender's [Academic License Terms](#). This license permits BioRender content to be sublicensed for use in journal publications.

All rights and ownership of BioRender content are reserved by BioRender. All completed graphics must be accompanied by the following citation: "Created with BioRender.com".

BioRender content included in the completed graphic is not licensed for any commercial uses beyond publication in a journal. For any commercial use of this figure, users may, if allowed, recreate it in BioRender under an Industry BioRender Plan.



For any questions regarding this document, or other questions about publishing with BioRender refer to our [BioRender Publication Guide](#), or contact BioRender Support at support@biorender.com.



49 Spadina Ave. Suite 200
Toronto ON M5V 2J1 Canada
www.biorender.com

Confirmation of Publication and Licensing Rights

April 8th, 2024
Science Suite Inc.

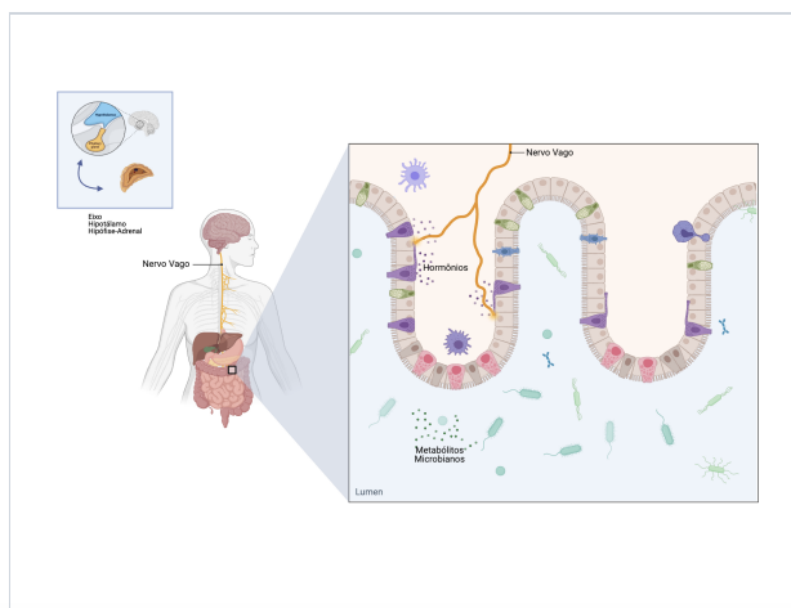
Subscription: Individual
Agreement number: NF26OD8Y8O
Journal name: Tese de Mestrado de Julian Furtado Silva - Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp

To whom this may concern,

This document is to confirm that Julian Furtado Silva has been granted a license to use the BioRender content, including icons, templates and other original artwork, appearing in the attached completed graphic pursuant to BioRender's [Academic License Terms](#). This license permits BioRender content to be sublicensed for use in journal publications.

All rights and ownership of BioRender content are reserved by BioRender. All completed graphics must be accompanied by the following citation: "Created with BioRender.com".

BioRender content included in the completed graphic is not licensed for any commercial uses beyond publication in a journal. For any commercial use of this figure, users may, if allowed, recreate it in BioRender under an Industry BioRender Plan.



For any questions regarding this document, or other questions about publishing with BioRender refer to our [BioRender Publication Guide](#), or contact BioRender Support at support@biorender.com.