

# 13

CAPÍTULO

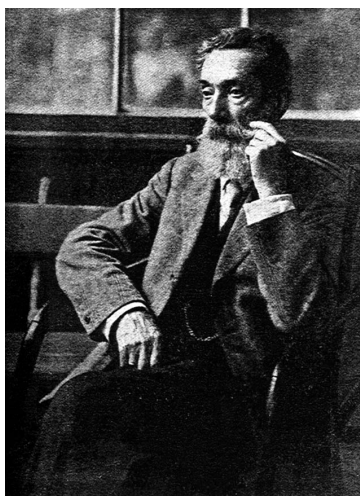
## **O SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO**

Ana Bon Frauches  
Márcia Sanae Mizuno  
Juliana M. Coelho-Aguiar  
Ana Lúcia Tavares Gomes  
Rossana Soletti  
Carmem Gotifried  
Patrícia Castelucci  
Vivaldo Moura Neto

## 13.1 ORGANIZAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO (SNE)

O sistema nervoso periférico autônomo pode ser subdividido em três sub-sistemas: simpático, parassimpático e sistema entérico, com base na anatomia e funções. O conceito inicial de Sistema Nervoso Entérico surgiu nos estudos do Professor John Newport Langley, fisiologista e histologista inglês, membro da London Royal Society e da qual foi vice presidente. Foi ele que definiu sistema nervoso autônomo e as demais divisões-simpático, parassimpático e entérico. De fato, durante muito tempo o sistema nervoso entérico foi considerado como a porção pós-ganglionar da divisão parassimpática do sistema nervoso autônomo (SNA). Atualmente, é reconhecido como divisão própria do sistema nervoso autônomo, juntamente com os sistemas nervosos simpático e parassimpático.

O SNE é encontrado ao longo de todo trato gastrointestinal, e se estende do esôfago ao reto, além estar presente no pâncreas e na vesícula biliar. O controle neural da função gastrointestinal é predominantemente regido pelos neurônios intrínsecos do sistema nervoso entérico, embora possa haver modulação por parte de neurônios extrínsecos provenientes do sistema nervoso simpático, parassimpático e neurônios sensoriais.



**Figura 13.1** – Alexander Stanislavich Dogiel

O sistema nervoso entérico é composto principalmente por células gliais, as células da glia entérica (CGE) e por neurônios entéricos. Estes tipos celulares fazem parte de uma complexa rede que controla a motilidade gastrointestinal, secreção, absorção de nutrientes, o fluxo sanguíneo e processos inflamatórios. As

células da glia entérica foram descritas, pelo histologista russo Alexander Stanislavich Dogiel (1852-1922) que as representou como células satélites nucleadas, intercaladas com as células neuronais. Dogiel presumiu que a glia entérica representava apenas uma espécie de tecido conectivo, e talvez como consequência disso, nos anos seguintes, ela despertou pouco interesse dos neurocientistas. Ele também classificou, à época, os neurônios entéricos por critérios morfológicos: neurônios Dogiel tipo I e Dogiel tipo II, o primeiro possui corpos celulares pequenos (entre 13 e 35mm de comprimento e 9-22mm de largura) com múltiplos e curtos dendritos e com um axônio, e o segundo possui corpos celulares grandes (apresentam diâmetro máximo de 22 a 47mm e diâmetro mínimo de 13 a 22mm) com um ou dois longos processos. Mais recentemente, uma das equipes que mais contribuiu para entendimento da organização do SNE é a equipe de J.B. Furness da Universidade de Melbourne na Austrália. Seus estudos propõem que neurônios do SNE apresentam as seguintes características: 1. grau de independência do Sistema Nervoso Central; 2. presença de trajetos reflexos completos no SNE, em razão de neurônios sensoriais, interneurônios e neurônios motores que formam trajetos reflexos, intrínsecos no intestino; 3. a natureza ampla do SNE que contém cerca de  $10^7$  a  $10^8$  células nervosas; e 4. a diversidade dos tipos neuronais neste sistema.

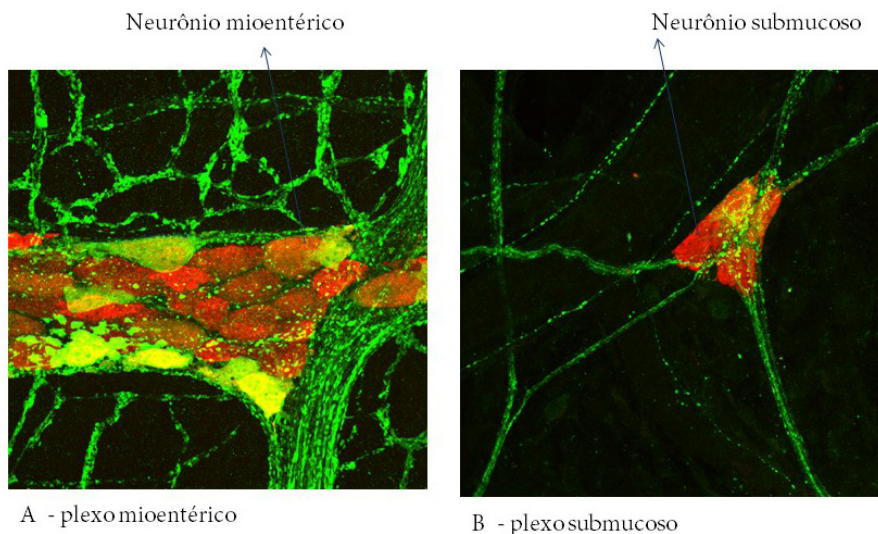
## 13.2 OS PLEXOS ENTÉRICOS

O sistema nervoso entérico é organizado em forma de plexos, com inúmeros gânglios de vários tamanhos, ao longo de todo o trato gastrointestinal, onde no intestino, os dois principais plexos são o plexo submucoso e o plexo mioentérico. A célula glial entérica esta em ambos os plexos, além do fato de estar em plexos mais difusos onde não há ocorrência de gânglios. Portanto, a glia entérica forma uma grande rede dispersa por todo o trato gastrointestinal, onde, além de interagir com neurônios, parece manter uma comunicação multidirecional com outros tipos celulares, como, por exemplo, células epiteliais do intestino, células mesenquimais e células do sistema imune.

O plexo mioentérico ou de Auerbach, descrito pelo anatomista alemão Leopold Auerbach (1828-1897) em 1826, localiza-se entre as camadas muscular longitudinal externa e muscular circular interna, estendendo-se ao longo do trato digestório, desde o esôfago até o reto. Neste plexo, três componentes de fibras são descritos: o plexo primário, o plexo secundário e o plexo terciário (**Figura 13.2**).

O plexo submucoso ou de Meissner, foi descrito pelo anatomista alemão, George Meissner (1829-1905). O plexo mucoso é proeminente nos intestinos delgado e grosso. Divide-se em plexo submucoso interno (plexo de Meissner) abaixo da mucosa. O plexo submucoso externo (plexo de Schabadash ou de Henle) e

junto à camada circular do músculo, o plexo intermediário posicionado entre os plexos submucoso e externo (**Figura 13.2**). Suas malhas são menores do que o plexo mioentérico, suas fibras interconectadas são mais finas e o gânglio é menor. Este plexo está situado em torno da circunferência e ao longo do intestino, sendo que, um plexo fica próximo do músculo circular e o outro próximo da mucosa.



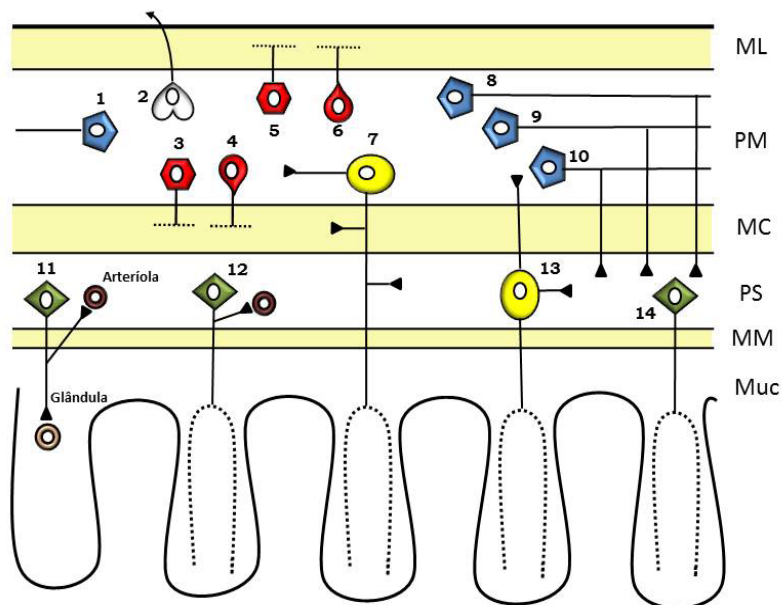
**Figura 13.2** – Representação da diferença entre plexos mioentérico e submucoso. Material de imuno-histoquímica de Patricia Castelucci.

Cada plexo contém vários tipos neuronais, incluindo os neurônios motores, interneurônios, e neurônios aferentes primários intrínsecos, que reflexamente controlam as funções gastrintestinais. A rede neural do plexo mioentérico está predominantemente envolvida com a regulação reflexa das atividades contráteis da musculatura externa, enquanto os neurônios motores do plexo submucoso estão relacionados com o controle das atividades secretomotora e vasomotora da túnica mucosa.

### 13.3 TIPOS DE NEURÔNIOS

Essencialmente, os plexos entéricos seguem um padrão ao longo do trato digestório tubular, porém diferenças quanto à densidade e ao tamanho dos neurônios, bem como à forma dos gânglios, podem ser encontradas no mesmo segmento do trato digestório dos animais de mesma espécie e com disintos idades ou submetidos a condições experimentais, como a desnutrição e renutrição, isquemia/reperfusão intestinal e inflamação intestinal. Cada neurônio entérico expressa vários marcadores químicos, neurotransmissores, que definem a função neuronal. Até o momento sabe-se que há mais de 14 tipos funcionais de neurônios entéricos. Veja na **Figura 13.3** uma representação destes neurônios identificados por seus marcadores.

A equipe de J.B. Furness descreveu no intestino delgado de cobaias os tipos de neurônios segundo às funções, morfologias do corpo celular, neurotransmissores e projeções, representadas na **Figura 13.2**: 1 interneurônio ascendente; 2 neurônio intestinofugal; 3 neurônio motor inibitório do músculo circular; 4 neurônio motor excitatório do músculo longitudinal; 5 neurônio motor inibitório do músculo longitudinal; 6 neurônio motor excitatório do músculo circular; 7 neurônio aferente primário intrínseco mioentérico; 8 interneurônio descendente (reflexos locais); 9. interneurônio descendente (reflexo secretomotor); 10 interneurônio descendente (complexo mioelétrico migratório); 11 neurônio vasodilatador/secretomotor colinérgico; 12 neurônio vasodilatador/secretomotor não-colinérgico; 13 neurônio aferente primário intrínseco submucoso e 14 neurônio secretomotor (não-vasodilatador) colinérgico.



**Figura 13.3** – Representação esquemática dos 14 tipos de neurônios do sistema nervoso entérico descrito em cobaias (ML – músculo longitudinal, PM – plexo mioentérico, CM – músculo, PS – plexo submucoso, MM – muscular da mucosa, Muc – Mucosa). Adaptado de Furness, 2006.

Embora fibras do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático estabeleçam conexões com os plexos mioentérico e submucoso, as funções básicas do intestino, como o controle da atividade peristáltica e da secreção de enzimas digestivas, bem como o controle do fluxo sanguíneo, são primariamente reguladas pela rede intrínseca de gânglios entéricos. Esses neurônios são capazes de controlar os movimentos peristálticos do intestino de modo independente do resto do sistema nervoso. Além disso, as células gliais entéricas têm características muito semelhantes às células gliais do sistema nervoso central e notoriamente a expressão da proteína de citoesqueleto GFAP e da proteína S100 $\beta$  localizada no citoplasma, participando da homeostase do Ca<sup>2+</sup> celular. Ambas são também proteínas em astrócitos.

## 13.4 NEUROTRANSMISSORES E CÓDIGO QUÍMICO – NEUROTRANSMISSORES DOS NEURÔNIOS ENTÉRICOS

Mais correntemente, inúmeros marcadores moleculares, como os neurotransmissores, receptores, proteínas citoesqueléticas, ou enzimas nos neurônios entéricos, por exemplo, óxido nítrico-sintase (NOS), P2X, calbindina (Calb) e neurofilamento-N identificam a heterogeneidade da população neuronal entérica, o seu código químico.

A imuno-histoquímica é o método mais utilizado para a detecção do fenótipo dos neurônios entéricos, e de seus marcadores moleculares, discriminando classes de neurônios de acordo com a imunoreatividade ao neuropeptídeo típico da neurotransmissão. Dentre os mais estudados na investigação dos neurônios entéricos, estão: a acetilcolina (ACh), calbindina (Calb), calretinina (Calr), colecistoquinina (CCK), colina acetiltransferase (ChAT), encefalinas (ENK), 5-hidroxi-triptamina (5-HT), neurofilamento-N (NF-N), óxido nítrico sintase (NOS), neuropeptídeo Y (NPY), somatostatina (SOM), peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e a família dos receptores purinérgicos (P2X). Mais de 80% dos neurônios contém substância P como neuromodulador. Há também marcadores que distinguem os neurônios sensoriais de interneurônios e neurônios motores. Grande parte dos neurônios intrínsecos aferentes primários (IPANs) contém calbindina (proteína ligante ao cálcio) e muitos destes neurônios são reativos ao marcador nuclear NeuN. Podemos também, por medidas eletrofisiológicas distinguir neurônios com longa hiperpolarização seguida pelo potencial de ação, e os neurônios que apresentam impulsos sinápticos rápidos.

A equipe de J.B.Furness propõe uma classificação das células nervosas entéricas, encontradas no intestino delgado de cobaias da seguinte maneira: neurônios excitatórios e inibitórios para a musculatura lisa do intestino, neurônios vasomotores/vasodilatadores, neurônios secretomotores e neurônios cujo território de inervação são as células entero-endócrinas. Dentre os interneurônios, existem apenas um tipo com trajeto ascendente e três tipos com trajetos descendentes. Os interneurônios ascendentes são colinérgicos e formam uma rede ao longo do intestino, estando relacionados com os reflexos propulsivos no intestino. Os interneurônios descendentes que apresentam, neurotransmissores como ChAT/NOS/VIP±BN±GABA±NPY, aqueles envolvidos com a motilidade reflexa local. Os interneurônios ChAT/SOM estão envolvidos na condução de complexos mioelétricos migratórios no intestino delgado e os interneurônios ChAT/5-HT estão relacionados com reflexos secretomotores. Dentre os neurônios sensoriais ou os ipans, estão incluídos os neurônios quimiossensores e os mecanorreceptores da mucosa, bem como neurônios responsivos a distensão da parede intestinal.

## 13.5 DISTÚRBIOS NO SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO

### 13.5.1 NEUROPATIAS

#### 13.5.1.1 NEUROPATIAS ENTÉRICAS

A tabela abaixo resume uma série de neuropatologias associadas ao SNE:

**Tabela 13.1. Classificação de neuropatias entéricas**

<b>Neuropatias congênitas</b>
Doença de Hirschsprung (aganglionose coloretal)
Aganglionose Intestinal (não-Hirschsprung)
Estenose hipertrófica pilórica
Neoplasia endócrina múltipla 2B
Displasia neuronal intestinal
Mitocondriopatias
<b>Desordens esporádicas e adquiridas</b>
Obstrução pseudointestinal
Constipação
Diarréia
Dispepsia funcional
<b>Desordens secundárias a outras patologias</b>
Relacionada a diabetes
Associadas com desordens neurais
<b>Doenças latrogênicas (induzidas por drogas)</b>
Por abuso de laxantes
Pelo uso de drogas antineoplásicas (alcaloides da vinca, cisplatina, etc.)
Induzida por opioides

### 13.5.2 DESNUTRIÇÃO E RENUTRIÇÃO

A equipe de Patricia Castelucci e outros grupos têm demonstrado aumento na densidade neuronal em diversas regiões do trato gastrointestinal com a desnutrição e recuperação na renutrição e como consequência é verificada a diminuição na área do intestino delgado ou grosso estudados. Ao comparar as diversas partes do trato gastrointestinal com diversas técnicas como a histoquímica pela NADH-diaforase, imuno-histoquímica e técnica de Giemsa, o intestino delgado e o intestino grosso são afetados de maneira diferenciada na desnutrição. No intestino delgado, os autores, com o uso da técnica de histoquímica e com a de



Giemsa, não observaram alterações no perfil neuronal. No entanto, pela técnica de imuno-histoquímica, no entanto a equipe de P.Castelucci demonstrou que no plexo mioentérico, somente os neurônios calretinina-ir (excitatórios) diminuíram o perfil neuronal do íleo na desnutrição e recuperação na renutrição. As classes neuronais, como, os neurônios inibitórios e intrínsecos aferentes primários não foram afetadas. No plexo submucoso demonstrou em alguns grupos de neurônios como, calbindina-(imunorreativo)ir e ChAT-ir, apresentaram uma diminuição na desnutrição e recuperação na renutrição. Já no intestino grosso, os pesquisadores demonstraram diminuição no perfil neuronal e recuperação na renutrição.

Estes dados sugerem que a desnutrição e renutrição podem afetar de maneira diferenciada os plexos mioentérico e submucoso e as diversas regiões do trato gastrointestinal. Talvez estes efeitos possam estar relacionados com as funções dos diversos órgãos (Figura 13.3).

### 13.5.3 OBESIDADE

A obesidade afeta o trato digestório, dentre os sintomas verificados que foram significativamente positivos quando comparado ao indivíduo normal foram: flatos, constipação, diarreia, distensão, dor abdominal, doença do refluxo gastro-esofágico, síndrome do intestino irritável, vômito, azia, inchaço, diarreia, aumento no volume das fezes e perda de água nas fezes.

No trato gastrointestinal de camundongos diabéticos obesos, a diminuição no volume das fibras nervosas assim como no número de corpos celulares por área ganglionar de neurônios mioentéricos do duodeno contendo peptídeo-intestinal-vasoativo (VIP) e NOS, no entanto, no cólon, o volume das fibras nervosas contendo neuropeptídeo Y e do transportador vesicular de acetilcolina (VACHAT) apresenta uma diminuição significativa. Estes achados podem ter alguma relevância nas disfunções gastrintestinais em indivíduos obesos diabéticos.

Além disto, a expressão da NOS neuronal apresenta-se diminuída nos neurônios mioentéricos de camundongos obesos machos, porém não em fêmeas (Figura 13.3).

### 13.5.4 ISQUEMIA INTESTINAL

A isquemia intestinal, na sua forma crônica ou aguda, é um grande problema clínico. As principais condições para a isquemia intestinal incluem transplante, trombose mesentérica aguda venosa ou arterial, embolismo e obstrução intestinal.

São descritas mudanças estruturais nos neurônios entéricos do íleo de ratos submetidos a isquemia, seguindo de reperfusão. Nesses casos, parecem que ocorrem alterações nos números de neurônios acidófilos, morte celular de neurônios dos plexos submucoso e mioentérico.

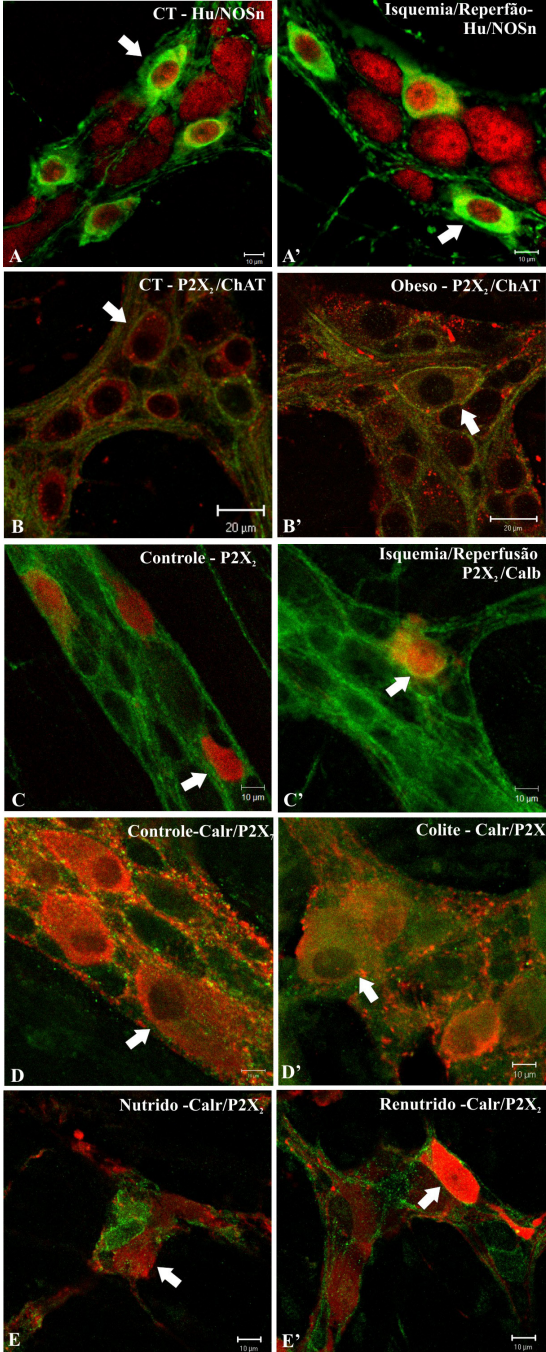
Mais interessante ainda é o fato de que isquemia seguida por uma reperfusão de 24 horas mostrou que houve diminuição significativa no número de neurônios mioentéricos imunorreativos ao ao NOS, ao ChAT e a calbindina em ratos. E, ainda, após 24 horas de isquemia/reperfusão intestinal em cobaias, verificou-se inchamento dos neurônios do plexo mioentérico imunorreativos ao NOS e um encolhimento dos neurônios imunorreativos a calbindina, como se pode observar na **Figura 13.4**.

A mesma equipe de P. Castelucci observou que a isquemia da artéria mesentérica superior com quatro horas de reperfusão acarretou alterações morfológicas nos neurônios do plexo mioentérico que expressam o receptor P2X2 .

### 13.5.5 INFLAMAÇÃO INTESTINAL

#### 13.5.5.1 INFLAMAÇÃO POR FÁRMACOS

Foram estudados recentemente os efeitos de fármacos sobre os neurônios entéricos e células gliais entéricas mediante a indução de colites ulcerativas experimentais, com substâncias ácidas, como o dinitrobenzeno sulfônico (DNBS) e 2, 4, 6 trinitrobenzeno sulfônico (TNBS) . É possível esperar que a resposta inflamatória seja mediada por células da glia entérica e mastócitos do intestino (**Figura 13.4**).



**Figura 13.4** – Demonstração de neurônios do plexo mioentérico (A-D') sob diferentes condições de tratamento dos animais, como isquemia com reperfusão, obesidade e colite experimental. Na letra E-E' demonstra plexo submucoso de protocolo de nutrição e renutrição. Óxido nítrico sintase neuronal (NOSn), acetil colina transferase (ChAT), calretinina, (Calr), Calbindina (Calb).

### 13.5.5.2 A INFLAMAÇÃO CRÔNICA

A doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa idiopática (RCUI) representam as duas principais formas de inflamações crônicas do intestino (IBD, *Inflammatory Bowel Disease*), manifestando-se pela da inflamação e da ulceração intestinal de etiologia ainda não bem compreendida. As IBDs caracterizam-se por períodos agudos, com crises de diarreia e outras complicações gastrointestinais e sistêmicas, em meio a períodos de remissão, nos quais não ocorre a manifestação dos sintomas. Além de representarem um problema de saúde pública de *per se*, os pacientes portadores de IBD constituem um dos maiores grupos de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal.

Os primeiros relatos médicos de IBDs datam do século XVII. Apesar da origem antiga, foi somente na segunda metade do século XIX que a apresentação clínica das IBDs atraiu o interesse da comunidade médica. As observações clínicas e patológicas de autores como Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), Samuel Wilks (1824-1911), Samuel Fenwick (1821-1902), T. Kennedy Dalziel (1861-1924) e o trabalho de Burril B. Crohn (1884-1983) e seus colegas Leon Ginzburg e Gordon Oppenheimer, em 1932, ajudaram a elucidar as então complexas e obscuras desordens inflamatórias intestinais.

Acredita-se hoje que não existe um só agente ou mecanismo que possa explicar sozinho todos os aspectos das IBDs. Atualmente, entende-se que determinados fatores genéticos predisponham o indivíduo a alterações na regulação da resposta imune à flora intestinal, rompendo o mecanismo fisiológico de tolerância imunológica e propiciando o desenvolvimento de um processo de inflamação crônica mediada pela liberação de várias citocinas inflamatórias, como interleucinas (IL-1 e IL-6), TNF, IFN $\gamma$  (interferon  $\gamma$ ) e TGF- $\beta$  (fator-  $\beta$  de transformação do crescimento).

Nas duas últimas décadas, alguns pesquisadores encontraram uma associação entre as alterações inflamatórias das IBDs com a atividade das células gliais entéricas (CGE, ver abreviação usada ao longo do capítulo). Um dos primeiros indícios dessa associação veio da observação de que a depleção<sup>1</sup> das CGEs GFAP-positivas em camundongos transgênicos causava uma inflamação severa no jejunó e no íleo. A análise microscópica da mucosa intestinal desses animais revelou uma grande destruição na arquitetura das criptas intestinais e focos de necrose hemorrágica, alterações similares às expressas em modelos animais de inflamação crônica intestinal e em biopsias de pacientes com IBDs, particularmente a DC. Os achados observados em animais foram também comprovados em humanos: a rede de CGEs está rompida em pacientes portadores de DC, mas não em pacientes com RCUI. Uma das hipóteses para a diminuição do número de CGEs na DC é a natureza autoimune dessa doença, na qual o próprio sistema imunológico

passaria a atacar as células gliais do intestino. As CGEs são capazes de produzir e liberar TGF- $\beta$ 1 e talvez assim controlar uma eventual proliferação de células epiteliais de sua vizinhança, por ação deste fator de crescimento e talvez por isso na depleção experimental de CGEs, e não produção do fator verificou-se uma grande destruição na arquitetura das criptas intestinais e notado focos de necrose hemorrágica.

#### 13.5.5.3 DOENÇA DE HIRSCHSPRUNG

Grande parte das doenças congênitas ou adquiridas do aparelho digestório decorre de problemas na diferenciação das células da CN para a formação do SNE. Um exemplo é a doença de Hirschsprung, uma condição congênita associada à formação incompleta dos gânglios entéricos do cólon distal, que provoca uma obstrução que impede o trânsito gastrointestinal. Esta grave malformação infantil, tem incidência de 1 em 5000 nascimentos e permanece sem tratamento adequado, sendo tratada através de uma cirurgia bastante debilitante, que consiste na retirada da região que não possui gânglios entéricos e conectar o intestino restante ao ânus. Estudos genéticos de pacientes a doença de Hirschsprung permitiram identificar mutações em genes importantes para o desenvolvimento das células da CN entéricas (Heanue e Pachnis, 2007). No entanto, o papel desses genes e os mecanismos celulares que coordenam a colonização do SNE pelas células da CN ainda são pouco compreendidos.

## 13.6 A CRISTA NEURAL E A FORMAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO

A crista neural (CN) é uma estrutura transitória multipotente dos embriões dos vertebrados, com células que dão origem a diferentes fenótipos e contribuem para a formação de várias estruturas do organismo. Esta população celular foi descoberta por Wilhelm His (1831-1904), anatomista e professor suíço que inventou o micrótomo e é conhecido como o fundador da Histologia. Em 1868, em estudos com embriões de galinha, ele descreveu a CN como um conjunto de células que saem do tubo neural dorsal para formar os gânglios sensoriais da raiz dorsal, e por isso chamou esta estrutura de crista gangliônica.

O estudo da CN em embriões de vertebrados amniotas ganhou grande impulso com os experimentos realizados pela pesquisadora francesa Nicole Le Douarin. Ela identificou, em 1969, uma diferença na organização do DNA das células de duas espécies de aves, a galinha e a codorna.

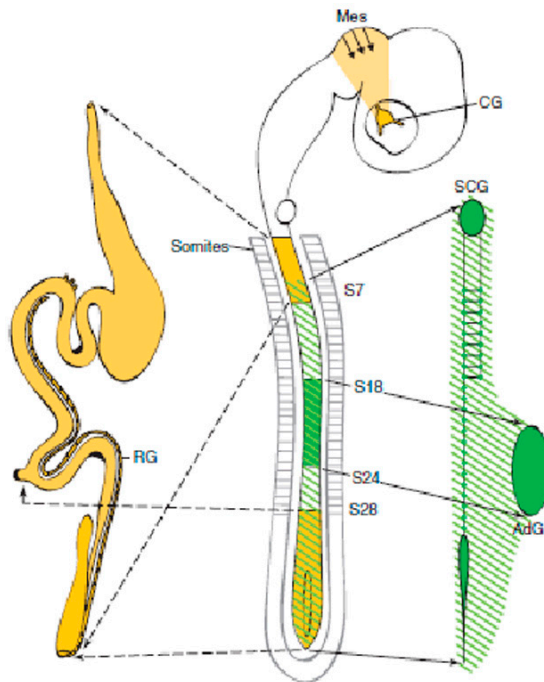
As células da codorna possuem um grande nucléolo condensado à cromatina, o que permite identificar suas células mediante simples coloração do DNA com o corante histológico Feulgen. Esta descoberta permitiu ao grupo de Le Douarin acompanhar o deslocamento das células de codorna quando transplantadas em embrião hospedeiro de galinha, e por estes experimentos, foi possível estudar a CN e identificar seus diferentes derivados. As células da CN são derivadas das bordas da placa neural e passam por uma transição epitélio-mesênquima, que envolve mudanças nas propriedades de adesão intercelular, e com os tecidos adjacentes, seguindo caminhos de migração para chegar aos locais específicos onde darão origem ao tipo celular apropriado. O TN guarda a estrutura neuroepitelial e forma o sistema nervoso central.

Dentre os diversos tipos celulares originados pela CN há células pigmentadas da pele (melanócitos), neurônios e células gliais do sistema nervoso periférico (SNP), células endócrinas da tireoide e as células cromafins da medula adrenal, e derivados celulares mesenquimais, também chamados de ectomesênquima ou mesectoderma em razão de sua origem ectodérmica. Nos vertebrados amniotas, células ectomesenquimais são originadas apenas pela CN cefálica, e se diferenciam em células do tecido conjuntivo. A CN cefálica forma grande parte do esqueleto craniofacial, células da derme, adipócitos, tendões e células do tecido conjuntivo associadas aos músculos e glândulas da cabeça. Além disso, elas também contribuem com células para os dentes e os olhos, e participam em estruturas cardiovasculares formando as camadas de células de músculo liso adjacentes ao endotélio dos vasos sanguíneos que irrigam a face e o prosencéfalo, e das grandes artérias dos arcos aórticos.

No SNP, a CN produz células de Schwann ao longo nos nervos, e os neurônios e células gliais dos gânglios sensoriais da raiz dorsal, gânglios simpáticos, gânglios parassimpáticos e gânglios do sistema nervoso entérico.

Em 1973, Le Douarin e sua colaboradora Marie Aimée Teillet identificaram o domínio exato da CN que dá origem ao sistema nervoso entérico por via dos experimentos de transplante do tubo neural de codorna em embrião de galinha do mesmo estágio embrionário. A CN vagal (originada no nível dos somitos 1-7) é a principal fonte das células ganglionares entéricas que migram no sentido rostro-caudal para colonizar o tubo digestório em desenvolvimento em toda sua extensão, desde o esôfago até o intestino grosso e o reto. O restante destas células é originada da CN sacral (originada na região posterior ao somito 28), que migram para o trato digestório pelo nervo de Remak e gânglios pélvicos. A CN sacral dá origem apenas a parte das células do intestino pós-umbilical, que se misturam às células derivadas da CN vagal.





**Figura 13.5** – Origem embrionária das células do sistema nervoso entérico (amarelo) e dos gânglios simpáticos (verde) a partir da CN de embrião de pinto. As células do sistema nervoso entérico são provenientes da CN vagal (somitos 1-7) e sacral (posterior ao somito 28). Os gânglios simpáticos têm origem na CN localizada a partir da região do somito 5. Figura modificada de Le Douarin, N. & Kacheim, C. (1999).

No embriões de camundongo o processo é muito parecido com o descrito nos embriões de aves. As células da CN vagal delaminam no dia embrionário (E) 8,5-9,0 e migram para colonizar transitoriamente a região pós-branquial ventral à aorta dorsal. Em seguida, as células da CN invadem o mesênquima do trato digestório anterior. Desde esse momento a colonização rostrocaudal de todo o sistema digestório leva quatro dias e é finalizada em E13,5. Nos humanos, este período é de duas a três semanas. A formação correta de gânglios entéricos funcionais depende da colonização de todo o trato gastrointestinal pelas células da CN. Portanto, é importante conhecer os mecanismos moleculares que controlam a proliferação, a migração e o tempo de diferenciação das células da CN entérica. Algumas das células que dão origem ao sistema nervoso entérico se diferenciam rapidamente, e neurônios e células gliais diferenciados já estão em embriões de camundongos à E9,5; entretanto, células progenitoras persistem nos estágios perinatais, até mesmo na idade adulta.

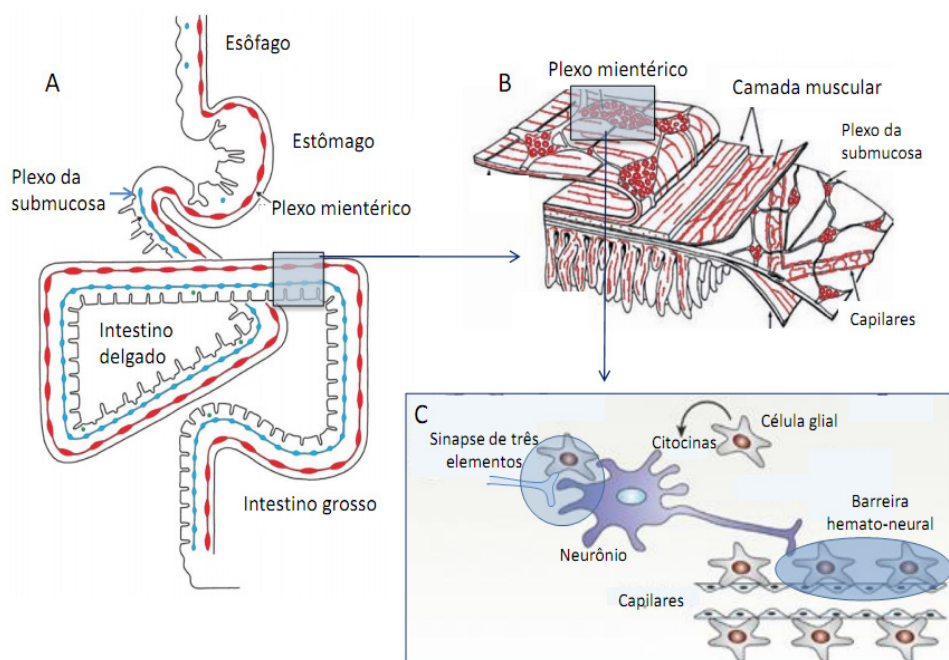
## 13.7 A CÉLULA GLIAL ENTÉRICA

A glia entérica é essencial para a integridade e função gastrointestinal, orquestrando diversas funções na plasticidade e cadência do sistema digestório, incluindo um importante papel na regulação da neurotransmissão, da resposta imune e da motilidade, por exemplo. Sua participação na resposta inflamatória, provavelmente em conjunto com mastócitos, é considerada como importante. A glia entérica expressa endotelina-1 (ET-1), juntamente com aumento na expressão de receptores para ET-1. Essa molécula é classicamente descrita como um potente modulador da vasoconstrição, porém, recentemente está sendo alvo de estudos relacionados com resposta imune e papel da glia entérica em processos inflamatórios intestinais, por meio de secreção de várias citocinas, moléculas que modulam resposta imune.

O epitélio intestinal é um sistema especializado altamente dinâmico, continuamente renovado por processos envolvendo proliferação, diferenciação e migração celular. As células epiteliais alinham inúmeras projeções na sua membrana denominadas microvilosidades. Intercaladas nas vilosidades existem pequenas invaginações (criptas) onde residem células-tronco e células progenitoras intermediárias (CLEVERS 2009; Li and Clevers 2010). Com efeito, o microambiente formado pelo sistema nervoso entérico, pelo epitélio vascular e pelo epitélio intestinal apresenta-se como um sistema intrincado, complexo e ainda pouco conhecido e possivelmente importante no controle da homeostase<sup>2</sup> do sistema digestório. A principal função do trato gastrointestinal é o controle da passagem de nutrientes e fluidos, enquanto previne a passagem de microorganismos e toxinas. Essa seletividade é realizada pela barreira de células epiteliais que formam a parede do intestino e regulada pelas células glioentéricas. Estas últimas fazem parte tanto da barreira hematoneural, conforme ilustrado na **Figura 13.6C**, quanto da barreira epitelial intestinal, em contato com as células epiteliais do intestino. O conjunto desse sistema de barreira é a chave para o controle da homeostase intestinal mediante condições fisiológicas e patológicas.

No SNE pode-se reconhecer as células gliais entéricas no microambiente sináptico (**Figura 13.6C**), as quais, assim como os astrócitos, parecem também modular plasticidade sináptica. Mais ainda, estas células da glia entérica propagam ondas de cálcio, este mensageiro intercelular por via de junções comunicantes, como fazem os astrócitos. O papel destas células gliais entéricas na neurotransmissão glutamatérgica parece ser importante por haver nestas células (como sabemos dos astrócitos) da enzima glutamina sintetase, que converte glutamato em glutamina, regulando a concentração de glutamato livre e contribuindo para a detoxificação de amônia.





**Figura 13.6** – Representação esquemática dos plexos e das interações anatomofuncionais das células que compõem o SENG. (A) Os plexos mioentérico e da submucosa estendem-se ao longo do sistema digestório, próximos de capilares e (B) são divididos por uma camada muscular. (C) As células gliais fazem parte da sinapse química como o terceiro elemento (1), modulam o microambiente pela secreção de citocinas e moléculas sinalizadoras, as quais podem atuar de forma autócrina e parácrina (2) e participam da barreira hematoneural (3).

## 13.8 A GLIA ENTÉRICA E O ENVELHECIMENTO

O envelhecimento também é capaz de alterar o sistema nervoso entérico, mesmo que este seja resultante de um desenvolvimento pós-natal fisiologicamente normal. Evidências sugerem que há uma neurodegeneração seletiva associada à idade, que em roedores afeta principalmente a circuitaria neuronal colinérgica. Trabalhos científicos também relatam perda de células gliais entéricas associada ao envelhecimento, sendo consistente com a deterioração neuronal e eventual atrofia de gânglios mioentéricos.

Homeostase é um conceito abrangente que descreve os processos fisiológicos de um sistema, visando ao equilíbrio dinâmico molecular, por via do qual os organismos mantêm as condições internas constantes necessárias para a vida.

A alteração na densidade de neurônios e de células gliais entéricas em ratos idosos ocorre tanto no plexo mioentérico do intestino delgado quanto do intes-

tino grosso. A diminuição no número dessas células no trato gastrointestinal de roedores começa no início da idade adulta e continua linearmente ao longo de todo o tempo de vida do animal.

Modificações associadas à idade na arquitetura da rede neuroglial que forma o sistema nervoso entérico podem contribuir para os distúrbios gastrointestinais encontrados com maior incidência em idosos, como disfagia, refluxo gastrointestinal e constipação. Outros fatores, como imobilidade, comorbidade e efeitos colaterais da medicação para outras doenças também podem contribuir para a etiologia das disfunções gastrointestinais causadas pelo envelhecimento.

### **13.9 QUO VADIS?**

Os novos rumos da vida moderna implicam a aquisição de maus hábitos alimentares e sedentarismo. O trato gastrointestinal possui aproximadamente 300 m<sup>2</sup> de superfície luminal em humanos, e toda essa área fica vulnerável à repercussão destes fatores no organismo e ainda sujeito ao surgimento de agentes tóxicos, que podem desencadear neuropatias entéricas. Em função de toda essa vulnerabilidade, o trato gastrointestinal concentra 70-80% dos linfócitos do corpo, na tentativa de proteção a possíveis agressores. Assim, torna-se fundamental a melhor compreensão do funcionamento das células do sistema entérico, dos mecanismos de defesa mediante processos inflamatórios e da resposta imune no local, para favorecer o maior controle de patologias e geração de novas estratégias terapêuticas. Os estudos envolvendo sinalização neurônio-glia no SNC solidifica importantes funções das células gliais na plasticidade neural. Em contrapartida, os estudos envolvendo sistema nervoso entérico ainda propagam muitos questionamentos sobre os mecanismos de comunicação celular e devem ser palco para intensos estudos nos próximos anos sobre o papel da célula glial entérica.

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- BUSH *et al.* Fulminant jejuno-ileitis following ablation of enteric glia in adult transgenic mice. *Cell*. 17;93(2): 189-201, 1998.
- SANDS. Inflammatory bowel diseases: past, present and future. *J. Gastroenterol.* 42: 16-25, 2007.
- FURNESS, J. B. *The Enteric Nervous System*. Austrália: Blackwell Publishing, 2006.
- LE DOUARIN, N.; KALCHEIM, C. *The neural crest*. Cambridge; New York: Cambridge University Press, 1999.

LOMAX, A. E.; FERNÁNDEZ E.; SHARKEY K. A. Plasticity of the enteric nervous system during intestinal inflammation. *Neurogastroenterol Motil.* 17(1): 4-15, 2005.

GIROTTI, P. A.; MISAWA, R.; PALOMBIT, K.; MENDES, C. E.; CASTELUCCI, P. Differential effects of undernourishment on the differentiation and maturation of rat enteric neurons. *Cell and Tissue Research (Print). Cell Tissue Res.* 353(8): 367-380, 2013.

PALOMBIT, K.; MENDES, C. E.; TAVARES DE LIMA, W.; SILVEIRA, M. P.; CASTELUCCI, P. Effects of ischemia and reperfusion on subpopulations of rat enteric neurons expressing the P2X7 receptor. *Digestive Diseases and Sciences.* 58(12): 3429-39, 2013.

