

NEUROGÊNESE E AS INTER- RELAÇÕES ENTRE SNE E SNC

NEUROGENESIS AND THE INTER-RELATIONS BETWEEN ENS AND CNS

Tayara Camila da Costa Oliveira
Faculdade Integrado
Tayara_bio@hotmail.com

Stephanie Carvalho Borges
UEM - Universidade Estadual De Maringá

Angela Maria Pereira Alves
UEM - Universidade Estadual De Maringá

Larissa Carla Lauer Schneider
UEM - Universidade Estadual De Maringá
lclschneider2@uem.br

Resumo

A neurogênese é um acontecimento que permite o surgimento de novos neurônios no Sistema Nervoso Central (SNC) e, recentemente, está sendo estudado, também no Sistema Nervoso Entérico (SNE). Estes dois sistemas, apesar de agirem independentes, se comunicam e garantem a manutenção adequada da homeostase intestinal, regulando funções e mecanismos como ativação imunológica, reflexo entérico, permeabilidade intestinal e uma sinalização enteroendócrina, ou seja, envolvem mediadores neuro-imuno-endócrinos. Devido aos estudos que indicam que a regeneração de neurônios de indivíduos adultos pode ocorrer em um intestino danificado e até mesmo devido às evidências de que isso acontece de forma contínua e robusta também no intestino saudável adulto. Para o desenvolvimento deste trabalho foi realizada uma pesquisa descritiva de levantamento bibliográfico a partir de publicações científicas dos últimos dez anos. Foram consultados livros, dissertações, teses e outras documentações eletrônicas vinculadas as bases de dados como PubMed. A presente pesquisa se justifica pela necessidade de entender como ocorre a neurogênese no tecido danificado e também saudável. Portanto, o objetivo deste estudo foi desvendar, a partir de uma revisão bibliográfica, a relação da formação de novos neurônios no SNE e suas inter-relações com o SNC. Há evidências de ocorrência de neurogênese no SNE. Porém, como essa descoberta é recente, ainda são limitados os estudos sobre o assunto, sendo que os poucos estudos que foram realizados, ainda são muito divergentes. Portanto, são necessários mais pesquisas para este conhecimento ser aplicado na prática clínica pensando em novas terapias futuras.

Palavras-chave: Gênese neural, Sistema Nervoso entérico, Mecanismo neural.

Abstract

Neurogenesis is an event that allows the emergence of new neurons in the Central Nervous System (CNS) and is recently being studied, also in the Enteric Nervous System (SNE). These two systems, despite acting independently, communicate and guarantee the adequate maintenance of intestinal homeostasis, regulating functions and mechanisms such as immunological activation, enteric reflex, intestinal permeability and enteroendocrine signaling, that is, involve neuro-immuno-endocrine mediators. Due to studies that indicate that the regeneration of neurons of adult individuals can occur in a damaged intestine and even due to the evidence that this happens continuously and robust also in the healthy adult gut. For the development of this work was carried out a descriptive research of bibliographical survey from scientific publications of the last ten years. Books, dissertations, theses and other electronic documents linked to databases such as PubMed were consulted. The present research is justified by the need to understand how neurogenesis occurs in damaged and healthy tissue. Therefore, the objective of this study was to unveil, from a bibliographic review, the relation of the formation of new neurons in the SNE and its interrelations with the CNS. There is evidence of neurogenesis occurring in the SNE. However, as this finding is recent, studies on the subject are still limited, and the few studies that have been carried out are still very divergent. Therefore, more research is needed for this knowledge to be applied in clinical practice with new therapies in mind.

Key-words: Neural Genesis, Enteric Nervous System, Neural Mechanism.

1. INTRODUÇÃO

O Sistema Nervoso Entérico (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 (MENDES, 2013). O controle neural da função gastrointestinal é predominantemente regido pelos neurônios intrínsecos do SNE, que estão organizados em uma rede de gânglios interconectados distribuídos em dois grandes plexos, o plexo mioentérico e o plexo submucoso (BURNS; PACHNIS, 2009) (Figura 1). O Sistema Nervoso Central (SNC) faz parte da modulação do SNE, por parte de neurônios extrínsecos provenientes do sistema nervoso simpático, parassimpático e neurônios sensoriais (FRAUCHES *et al.* 2016).

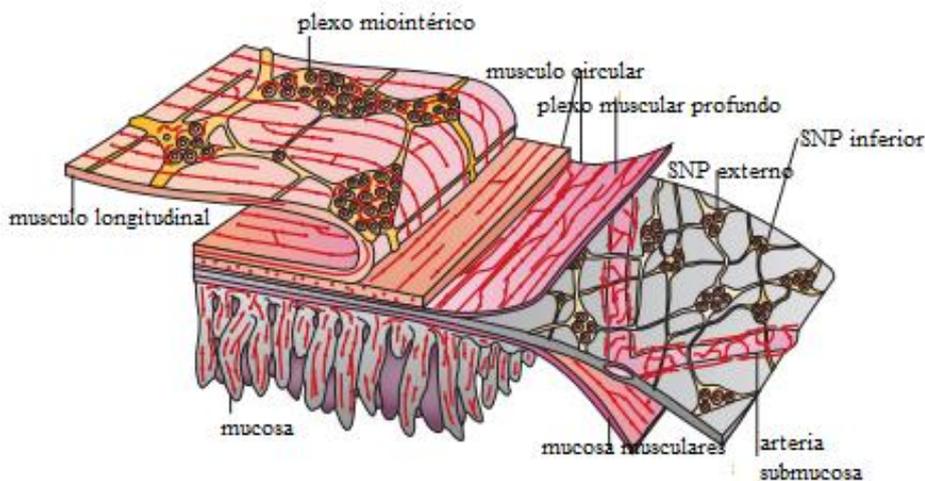


Fig. 1 Os neurônios intrínsecos estão organizados em uma rede de gânglios interconectados distribuídos em dois grandes plexos (um mioentérico externo e um submucoso interno) em todo o comprimento da parede do intestino. Fonte: Modificado de FURNESS, 2012.

Os neurônios entéricos podem ser classificados por critérios morfológicos: neurônios Dogiel tipo I, que 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 Dogiel tipo II, possui corpos celulares grandes (apresentam diâmetro máximo de 22 a 47mm e diâmetro mínimo de 13 a 22mm) com um ou dois longos processos (FRAUCHES *et al.* 2016). Estes neurônios estão agrupados em gânglios que se comunicam entre si por um plexo chamado primário, que está distribuído em todo aparelho gastrointestinal. No plexo submucoso existe somente o plexo primário, entretanto no plexo mioentérico existe também os plexos secundários e os terciários, que em conjunto, formam uma ampla rede.

Em termos quantitativos, pode-se calcular que mais de 10 milhões de células neuronais constituem o SNE, sendo, por esta e outras razões funcionais (FILHO et al., 1998).

O SNE possui várias funções. O plexo mioentérico é responsável pela determinação dos padrões de movimento do trato gastrointestinal (TGI). O plexo submucoso realiza o controle da secreção ácida; a regulação do movimento do fluido através do epitélio de revestimento; a mudança do fluxo sanguíneo local; a modificação do manuseio de nutrientes; e a interação com o sistema imunológico e endócrino do intestino. E, também, juntamente com as células gliais, os neurônios deste sistema contribuem com a integridade da barreira epitelial do TGI (FURNESS, 2012).

As células da glia entérica são pequenas e se encontram em formato de estrelas com numerosos processos e formas não sintetizam mielina e exibem semelhanças morfológicas e moleculares com os astrócitos do SNC (Figura 2). Estas células tem papel neuroprotetor protegendo os neurônios entéricos de vários danos teciduais. Ainda, possuem capacidade de comunicação com os neurônios, sendo essencial para o bom funcionamento do sistema nervoso durante o seu desenvolvimento e também ao longo da vida. Elas ainda proporcionam homeostase neuronal controlando seu fenótipo e suas funções motoras (MENDES, 2013).

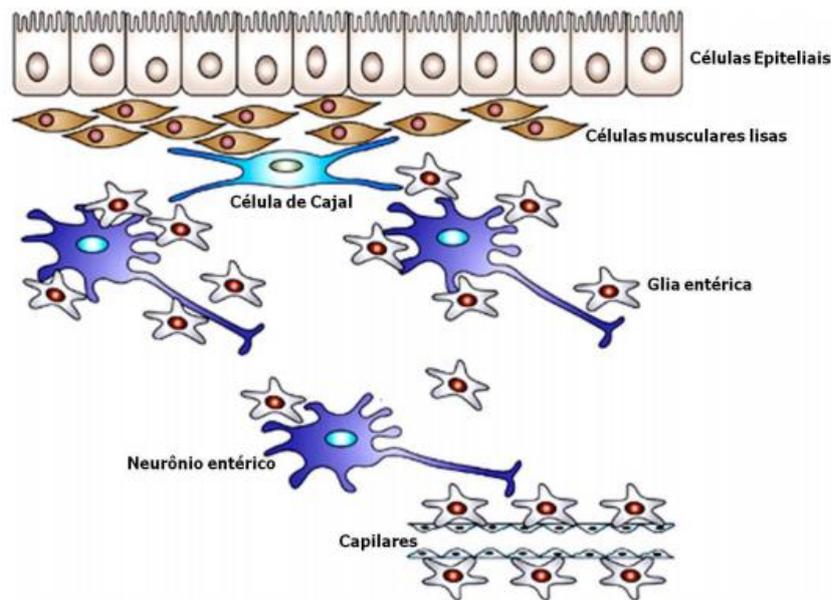


Figura: 2 Distribuição das células gliais entéricas no SNE.

Fonte: Modificado de MENDES (2013).

O SNE, conhecido como segundo cérebro mantêm conexões com o SNC e estas garantem a manutenção adequada da homeostase intestinal, regulando funções e mecanismos como ativação imunológica, reflexo entérico, permeabilidade intestinal e uma sinalização enteroendócrina, ou seja, envolvem mediadores neuro-imuno-endócrinos (CARABOTTI *et al.*, 2015).

Existem semelhanças morfológicas marcantes entre o cérebro e os agrupamentos de gânglios no intestino. Tanto o SNC como o SNE são compostos de neurônios e células da glia agrupados em regiões de axônios não mielinizados, dendritos e processos de células gliais, desprovido de tecido conjuntivo. E, ambos, os sistemas possuem neurotransmissores e substâncias neuromoduladoras similares. Com todas estas similaridades, acredita-se que há semelhanças também nas mudanças morfológicas destes sistemas (WADE, 2002).

Assim, apesar do SNE e o SNC parecerem funcionar de forma independente, esses dois sistemas nervosos estão sempre se comunicando (Figura 3). Como, por exemplo, a vontade de comer e a saciedade após uma refeição. A relação de comer com a melhora do humor. E, também, quando o indivíduo está ansioso ou estressado, o SNE desvia sangue do estômago para outras partes do corpo, dando a sensação de frio na barriga. O estresse também pode dar a sensação de enjoo, porque o SNE altera as contrações do sistema digestivo (O SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO: SEU “SEGUNDO CEREBRO”, 2019).

Como o SNE mantêm conexões com o SNC, e estas garantem a manutenção adequada da homeostase intestinal, regulando funções e mecanismos como ativação imunológica, reflexo entérico, permeabilidade intestinal e uma sinalização enteroendócrina, ou seja, envolvem mediadores neuro-imuno-endócrinos. A presente pesquisa se justifica pela necessidade de entender como ocorre o processo de neurogênese no Sistema Nervoso Entérico e, sua relação com o Sistema Nervoso Central.

"O dogma científico acreditava que os neurônios intestinais não se regeneravam e que esse "cérebro", conhecido como Sistema Nervoso Entérico, permanecia relativamente estático logo após o nascimento", diz Pasricha 2017. "Agora temos evidências de que não apenas elas se regeneram, mas toda a rede funciona completamente a cada poucas semanas em animais adultos". Comandos do sistema nervoso entérico, regulam funções gastrointestinais vitais, como digestão, imunidade e inflamação. Depois do cérebro, o sistema digestivo contém o maior sistema nervoso do corpo humano. (LO STUDIO, 2017 pag.1-4.).

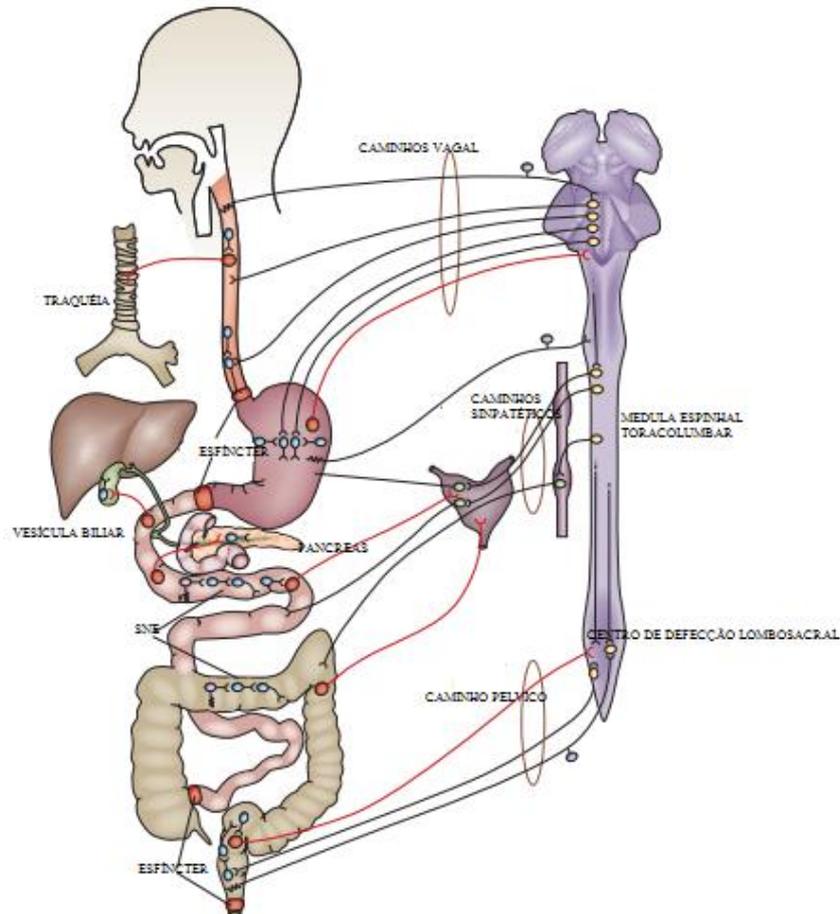


Figura 3. SNE e o sistema digestivo.
Fonte: Modificado de FURNESS, 2012.

Em seu estudo Kulkarni apud (LO STUDIO, 2017) afirma que "A alta rotatividade de neurônios no intestino só poderia ser reconciliada pelo nascimento de neurônios recém-nascidos ou pela neurogênese". Apesar de anos de pesquisa, evidências de neurogênese no trato digestivo saudável têm sido evasivas. Os cientistas sabem que o número de neurônios entéricos em um intestino delgado saudável permanece notavelmente constante durante a maior parte da vida adulta.

O presente estudo visa a elaboração de uma revisão bibliográfica que reúne os principais mecanismos da neurogênese no Sistema Nervoso Entérico. Para isso, precisamos compreender a origem embrionária do SNE, se os neurônios do SNE que permanecem no adulto sofrem renovação ao longo da vida e, por fim, as inter-relações do SNE e SNC.

2- DESENVOLVIMENTO

Este trabalho foi realizado utilizando uma pesquisa descritiva de levantamento bibliográfico a partir de publicações científicas dos últimos dez anos. Foram consultados livros, dissertações, teses e outras documentações eletrônicas vinculadas as bases de dados como PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

2.1 Desenvolvimento do Sistema Nervoso Entérico

Existe extensa literatura documentando a neurobiologia entérica que levou à nossa compreensão atual da forma e função da SNE como um sistema nervoso amplo e complexo capaz de mediar autonomamente os comportamentos reflexos subjacentes à motilidade, absorção e secreção do TGI (WABE, 2002).

Estudos realizados em camundongos mostraram que a maioria dos neurônios entéricos são formados durante a embriogênese e na primeira fase da vida pós-natal pelas células da crista neural. As células da crista que expressam SOX10 colonizam a primeira parte do TGI, e migram para todo o intestino, dando assim origem a neurônios e células da glia entérica (MARTINOLI, 2018). A crista neural é uma estrutura constituída por um conjunto de células com grandes capacidades pluripotenciais, formada na região dorsal do tubo neural, entre o tubo neural e a ectoderme, durante a neurulação, responsável pela formação do Sistema Nervoso Periférico (SNP) (MORREIRA, 2017).

Durante o processo de neurulação do tubo neural primitivo, uma parte do neuroectoderma, que se transforma em “pregas neurais” (em amarelo, figura 4) e, posteriormente, em “cristas neurais” (em amarelo, figura 4)), se separa do tubo neural e do ectoderma superficial, ocorrendo, a seguir, um processo de diferenciação desta “crista neural” (em amarelo, figura 4) em seus derivados, para a formação do SNP, ou seja: 1º) – Neurônios sensoriais, envolvidos com os gânglios sensitivos da raiz posterior ou dorsal da medula espinhal. 2º) – Gânglios sensoriais dos nervos cranianos. 3º) – Neurônios motores simpáticos e parassimpáticos, dos gânglios do Sistema Nervoso Autônomo. 4º) – Nos níveis medulares, células da crista neural, migram ventralmente e lateralmente, formando adjacente à coluna vertebral, em desenvolvimento, os Gânglios simpáticos para-vertebrais. 5º) – Simultaneamente, outro conjunto de gânglios migram, em direção mais distal, constituindo os gânglios pré-vertebrais. Formam-se, assim, os gânglios: celíaco e mesentérico. 6º) – Uma parte destas células da crista neural, formará os gânglios parassimpáticos e entéricos e as células cromafins da medular da glândula adrenal (MORREIRA, 2017).

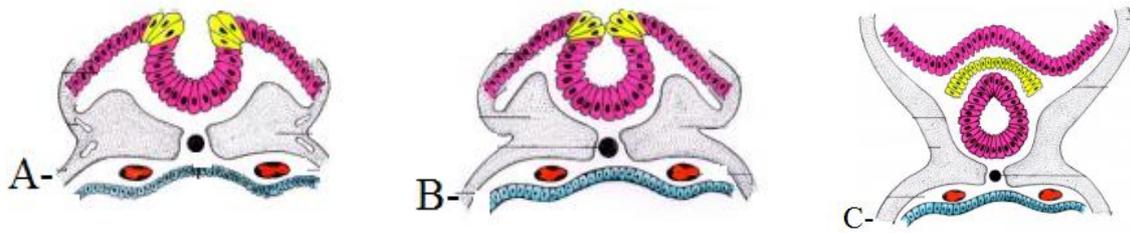


Figura 4. Nas imagens A-B-C destaca-se em amarelo a formação da Crista Neural, a partir das Pregas neurais. Fonte: Modificado de MORREIRA, 2017.

2.2 Relação do SNE e SNC.

De acordo com Frauches et al.(2016) as fibras do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático estabelecem conexões com os plexos mioentérico e submucoso para modular as funções básicas do intestino. Mas, 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 SNC. 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 β localizada no citoplasma, participando da homeostase do Ca $_2^+$ celular. Ambas são também proteínas em astrócitos.

Uma das características do SNE é que, diferentemente do restante do sistema nervoso periférico, ele funciona parcialmente de forma independente do cérebro e da medula espinhal para controlar funções digestivas vitais. A independência relativa do SNE dos centros do sistema nervoso central (SNC) é possível pela presença de uma pletera de subtipos neuronais funcionalmente distintos organizados em circuitos locais que recebem e processam informações sobre o estado do lúmen e da parede do intestino (BURNS; PACHNIS, 2009).

A diversidade funcional dos neurônios entéricos anda de mãos dadas com sua heterogeneidade morfológica e molecular e se reflete na multiplicidade de subtipos distintos caracterizados por combinações únicas de neurotransmissores e neuropeptídeos. De fato, o SNE serviu por muitos anos como uma rica fonte de novos neuropeptídeos, como os cientistas perceberam desde o início que contém todas as classes de neuropeptídeos e neurotransmissores que podem ser encontrados em qualquer outra parte do sistema nervoso e semelhante à situação no SNC (BURNS; PACHNIS, 2009).

2.3 Neurogênese no indivíduo adulto: SNC e SNE

Estudos do final da década de 80 confirmaram que o cérebro é capaz de produzir novos neurônios, sendo que este fenômeno é conhecido como neurogênese. Esse processo foi descrito pela primeira vez por Altman e Altman (1969), levando a crer que o sistema nervoso de uma pessoa na fase adulta teria a capacidade de se regenerar após um ferimento ou uma determinada doença (GOULD; CAMERON, 1965). A literatura afirmava que a neurogênese teria início na fase pré-natal. Sendo assim os neurônios eram produzidos somente durante a embriogênese no SNC. Essa regra passou a ser incorreta, já que foi constatada que a neurogênese persiste no cérebro de indivíduos adulto e ainda ocorre durante o envelhecimento (ALTMAN; DAS, 1965; ALTMAN, 1969).

Silva (2000) afirma que o surgimento de novos neurônios pode ainda ser regulado por fatores psico-fisiológicos como estresse e complexidade ambiental. Esses fatores podem ser responsáveis pela síntese de novos neurônios, especialmente em resposta a traumas e em resposta à necessidade do ambiente. Isso significa que nosso cérebro está em constante mudança sendo que cérebro com o qual acordamos esta manhã é diferente do cérebro que vamos dormir hoje à noite.

A sabedoria convencional contemporânea sustenta que a função intestinal muda com a idade e, que os intestinos tendem a se tornar mais lentos. Os animais velhos podem possuir maiores problemas relacionados ao TGI em relação às outras faixas etárias, como constipação ou síndrome do intestino irritável. A função intestinal alterada nos idosos pode ser relacionada às complicações mais comuns, como a *Diabetes mellitus*, os efeitos colaterais gastrointestinais de múltiplas drogas ou o que normalmente altera com a idade. Mas, à medida que os humanos envelhecem, seus tratos gastrointestinais continuam a funcionar adequadamente, apesar da perda de neurônios entéricos relacionada à idade (WADE, 2002).

Kulkarni apud (LO STUDIO, 2017) diz que embora estudos anteriores tenham indicado que a regeneração de neurônios em indivíduos adultos possa ocorrer em um intestino danificado, em geral, isso parece ser um fenômeno relativamente isolado e raro. Evidências sugerem que isso acontece de forma contínua e robusta no intestino saudável adulto. Isso ajuda a explicar como esse sistema nervoso é mantido, apesar da constante exposição a fatores dietéticos, toxinas, micróbios e forças mecânicas.

Em estudos com camundongos do tipo selvagem (WT) e nocaute para receptores 5-HT (KO) durante 12 meses após o nascimento notou-se um aumento do número de neurônios entéricos nos camundongos WT em relação aos KO. Este experimento sugere que o SNE

maduro mantém células-tronco e que os receptores 5-HT são necessários no período pós-natal para o crescimento e manutenção do SNE, provavelmente devido a promoção da sobrevivência neuronal e diminuição da apoptose (MIN-TSAI *et al.*, 2009).

Kulkarni *et al.* (2017) demonstra em seu estudo que há uma alta rotatividade de neurônios entéricos no intestino adulto, que só pode ser mantida com a neurogênese, o que, por sua vez, exige a existência de um célula precursora neural entérica (ENPC). E, que provavelmente as células que expressam nestina deram origem a neurônios mioentéricos adultos no intestino saudável, sugerindo que essas células são o verdadeiro ENPC. Segundo este mesmo autor, há uma hipótese plausível de que as células gliais maduras Sox10⁺ no intestino do adulto têm capacidade restrita de gerar neurônios *in vivo* e somente sob certas condições de injúria, enquanto os precursores nestina⁺/ Sox10⁻ são responsáveis por neurogênese adulta em saúde.

Kulkarni *et al.* (2017) ainda, sugere diferenças regionais na neurogênese entérica. No cólon, precursores de células de Schwann extraganglionares geram neurônios mioentéricos e, no intestino delgado foi demonstrado que os precursores adultos de nestina para os neurônios mioentéricos do intestino delgado estão no interior de um gânglio.

3- CONSIDERAÇÕES FINAIS.

Percebe-se nesta pesquisa, pelo acesso ao material teórico que nos últimos anos há um conhecimento surpreendente sobre a biologia da SNE e seu envolvimento em numerosos aspectos da função intestinal e doenças têm sido alcançado. Contudo, a relação entre o sistema nervoso entérico e a neurogênese exige mais pesquisas para elucidar questões sobre tal processo, e que necessitam de protocolos melhorados sobre neurogênese e o sistema nervoso entérico, para compreender se esse ocorre, se podem ser afetados por lesões, envelhecimento ou estímulos, respectivamente. No entanto, os recentes avanços na biologia molecular e na tecnologia de células-tronco entéricas parecem promissores para o futuro.

Há evidências de ocorrência de neurogênese no SNE. Porém, como essa descoberta é recente, ainda são limitados os estudos sobre o assunto, sendo que os poucos estudos que foram realizados, ainda são muito divergentes. Portanto, são necessários mais pesquisas para este conhecimento ser aplicado na prática clínica pensando em novas terapias futuras.

4-REFERÊNCIAS

ALTMAN, Joseph.; DAS, Gopal. D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J. Comp Neurol*, v. 124, p. 319–335, 1965. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5861717>> Acesso em 28 de Novembro 2019.

ALTMAN, Joseph. Autoradiographic and histological studies of post-natal neurogenesis IV. Cell proliferation and migration in anterior forebrain with special reference to persisting neurogenesis in olfactory bulb. *J. Comp Neurol*, v. 137, p. 433-457, 1969. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5361244>> Acesso em 20 de Fevereiro 2019.

BURNS Alan. PACHNIS Vassilis. Desenvolvimento do sistema nervoso entérico: reunindo células, sinais e genes. Publicado pela primeira vez em: 22 de janeiro de 2009. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2982.2008.01255.x>> Acesso em 20 de Fevereiro 2019.

CARABOTTI M. et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, v.28, n.2, p.203-209, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367209/>> Acesso em 28 de Novembro 2018.

FILHO, Rowilson. ZILBERSTEIN, Bruno. O oxido nítrico como neurotransmissor nos sistema nervoso entérico: fisiopatologia e implicações no Íleo adinâmico. *Revista de Colégio Brasileiro de cirurgiões – Vol XXV-n 5*. 1998. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rcbc/v25n5/a10v25n5.pdf>> Acesso em 06 de Abril 2019.

FURNESS Jhon. O sistema nervoso entérico e neurogastroenterology. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrgastro.2012.32>> Acesso em 05 de Abril 2019.

FRAUCHES, Ana. et al. Sistema nervoso entérico. Sistema digestório: integração básico-clínica. 1ed. São Paulo. 2016.

GOULD E. CAMERON HA. Regulation of neuronal birth, migration and death in the rat dentate gyrus. *Dev Neurosci*. 1996;18(1-2):22-35. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8840084>> Acesso em 5 de Março 2019.

KANDRATAVICIUS L. et al. Neurogênese no Cérebro Adulto e na Condição Epiléptica. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007; 13(3):119-123. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jecn/v13n3/a06v13n3.pdf>> Acesso em 04 de Março 2019.

KULKARNI K et al,. O sistema nervoso entérico adulto em saúde é mantido por um equilíbrio dinâmico entre a apoptose neuronal e a neurogênese. Publicado pela 1 vez em 18 de abril de 2017 em <https://doi.org/10.1073/pnas.1619406114>. Disponível em: <<https://www.pnas.org/content/114/18/E3709.long>> Acesso em 28 de Fevereiro 2018.

LO STUDIO di Johns Hopkins indica che l'intestino adulto sano perde e rigenera le cellule

.nervose. Italia, 2017. Disponível em:< <https://www.news-medical.net/news/20170419/1302/Italian.aspx>>. Acesso em 29 de novembro de 2018.

MARTINOLI, R. Cólon irritável e microbiota: pesquisa lança nova luz sobre o papel da serotonina. Disponível em <<https://microbioma.it/gastroenterologia/colon-irritabile-e-microbiota-ricerca-getta-nuova-luce-sul-ruolo-della-serotonina/>> Acesso em 29 de Novembro de 2018.

MENDES, Cristina. Estudos das células gliais entéricas imunorreativas aos receptores p2x2 e p2x7 do íleo de ratos submetidos a isquemia e reperfusão intestinal. Disponível em:< https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42131/tde-13032014-173541/publico/CristinaEusebioMendes_Mestrado_P.pdf> Acesso em 10 de Abril de 2019.

MIN-TSAI L. et al. Neuroproteção mediada por receptores 5-HT4 e neurogênese no sistema nervoso entérico de camundongos adultos. Journal of Neuroscience 5 de agosto de 2009, 29 (31) 9683-9699; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1145-09.2009>. Disponível em: < <http://www.jneurosci.org/content/29/31/9683.long>> Acesso em 20 de Fevereiro de 2019.

MOREIRA Edisom. Desenvolvimento do sistema nervoso e sua organização geral. Coleção monografias neuroanatômicas morfo-funcionais. vol 1. Disponível em: < <http://web.unifoa.edu.br/editorafoa/wp-content/uploads/2017/04/Volume-01.pdf>>. Acesso em 10 de abril de 2019.

O SISTEMA nervoso entérico: seu segundo cérebro. São Paulo. Desperta! 2017. Disponível em< <https://wol.jw.org/pt/wol/d/r5/lp-t/102017091>>. Acesso em 24 de Novembro 2018.

SILVA Ilton. S. Neurogênese no sistema nervoso adulto de mamíferos Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências. Publicado em www.ib.usp.br/revista no volume 3 – dezembro de 2009. Disponível em: <<http://www.ib.usp.br/revista/node/27>> Acesso em 20 de Fevereiro de 2019.

WADE Paul. Alterações relacionadas à idade no sistema nervoso entérico. Revista Americana de Fisiologia Gastrointestinal e Fisiologia do Fígado vol. 283, nº 3. Disponível em:<https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.00091.2002?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&> Acesso em 21 de Fevereiro de 2019.