

Repercussão da microbiota intestinal na modulação do sistema nervoso central e sua relação com doenças neurológicas

Repercussion of the intestinal microbiota in modulation of the central nervous system and its relation with neurological diseases

Tércio Palmeira Costa¹, Cássio Ilan Soares Medeiros^{2*}

¹Graduando do curso de Medicina, Faculdades Integradas de Patos, Paraíba, Brasil; ²Mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, UFPB, Brasil

Resumo

Introdução: a microbiota intestinal representa agrupamentos de micro-organismos encarregados de exercerem várias atividades indispensáveis para a regulação da homeostase. Esta, além da manutenção funcional do trato gastrointestinal (TGI), faz interferência na regulação do eixo de conexão entre o sistema nervoso entérico (SNE) com sistema nervoso central (SNC), denominado eixo intestino-cérebro, sendo uma comunicação bidirecional. **Objetivo:** identificar o papel da microbiota intestinal no processo de saúde e doença do hospedeiro humano, indispensável ao estudo de infecções e desordens do sistema nervoso entérico e sua relação com patologias neurológicas. **Metodologia:** foi realizada revisão integrativa da literatura nas bases de dados *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), além da Medical Publisher (PubMed). **Resultados:** constatou-se que a microbiota intestinal exerce influência sobre a cognição, o comportamento e também sobre o desenvolvimento neural. Além disso, a perda da homeostase do eixo intestino-cérebro pode contribuir para o surgimento de doenças mentais. **Conclusão:** através do estudo do eixo intestino-cérebro, fica evidente a atuação da microbiota intestinal na manutenção da homeostase do SNC, bem como o seu envolvimento em várias disfunções, afetando o sistema nervoso e os intestinos, evidenciando uma via de comunicação bidirecional. Esse mecanismo é efetuado através de um sistema complexo de vias envolvendo os diversos componentes do sistema nervoso, endócrino e imunológico. **Palavras-chave:** Microbiota Intestinal. Sistema Nervoso Central. Transtornos Neurológicos. Disbiose. Inflamação.

Abstract

Introduction: the intestinal microbiota represents clusters of microorganisms that perform various activities that are essential for regulating homeostasis. This, in addition to the functional maintenance of the gastrointestinal tract (GIT), interferes in the regulation of the connection axis between the enteric nervous system (SNE) with the central nervous system (CNS), called the gut-brain axis, being a bidirectional communication. **Objective:** to identify the role of the intestinal microbiota in the health and disease process of the human host, indispensable for the study of infections and disorders of the enteric nervous system and its relation with neurological pathologies. **Methodology:** an integrative review of the literature was carried out in the *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) and *Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences Information* (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), as well as *Medical Publisher* (PubMed). **Results:** it was verified that the intestinal microbiota influences cognition, behavior and also neural development. In addition, the loss of intestinal-brain axis homeostasis may contribute to the onset of mental illness. **Conclusion:** through the study of the intestine-brain axis, the intestinal microbiota performance in the maintenance of CNS homeostasis is evident, as well as its involvement in various dysfunctions, affecting the nervous system and the intestines, evidencing a bidirectional communication pathway. This mechanism is effected through a complex system of pathways involving the various components of the nervous, endocrine and immune systems.

Keywords: Intestinal Microbiota. Central Nervous System. Neurological Disorders. Dysbiosis. Inflammation.

INTRODUÇÃO

O intestino humano comporta um inestimável número de micro-organismos, denominada de microbiota intestinal. Essa população, dando ênfase às bactérias comensais, faz o processo de fermentação de carboidratos e proteção contra micro-organismos patogênicos, estabelecendo uma relação de simbiose com o hospedeiro, proporcionando benefícios mútuos dessa interação (YOO; MAZMANIAN, 2017).

Essa microbiota faz parte do sistema de homeostase corporal, de modo que a perturbação dessa relação pode acarretar em alterações na saúde. Na população saudável, a microbiota intestinal integra várias funções. Entre essas, pode-se destacar a relação com a autoregulação do sistema nervoso central (SNC). Onde esse processo se dá por meio de informações compartilhadas entre o cérebro e o intestino. (OCHOA-REPÁRAZ; KASPER, 2016).

Segundo Rogers *et al.* (2016), a microbiota intestinal influencia o funcionamento normal do cérebro através de vias neurais endócrina e imunológica. Sendo assim, esse tipo de ecossistema mostra conexão na regulação das respostas ao stress. Modificações nesse ecossistema

Correspondente/Corresponding: *Cássio Ilan Soares Medeiros – End: Rua Horácio Nóbrega, Nº 0, Belo Horizonte, Patos – PB – CEP: 58704-000 – Tel: (83) 3421-3145 – E – mail: cassioism@hotmail.com

estão associadas com o desenvolvimento de ansiedade e depressão, autismo, Parkinson, esquizofrenia e Alzheimer.

Estudos experimentais com animais se mostram relevantes em relação às alterações do sistema de resposta ao stress, dificuldades de cognição e socialização, além de alteração da função imune e da barreira hemato-encefálica, também foi observado alterações nas sinapses e no processo de sinalização neurotrópica cerebral. O microbioma intestinal estabelece conexões com o sistema nervoso entérico (SNE), esse tem repercussão no SNC e nas vias neurais de conexão através do eixo intestino-cérebro, modulando dessa forma diversas respostas orgânicas e sistêmicas capazes de influenciar beneficemente ou não a homeostase do organismo (VEDOVATO *et al.*, 2015).

Há concordância na literatura sobre a relação do eixo intestino-cérebro sobre essa temática, possibilitando intervenções terapêuticas. Assim, achados nessa área de estudo são imprescindíveis para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para o tratamento de doenças que mostram repercussão dessa interação (FORSYTHE; KUNZE; BIENSTOCK, 2016).

Diante dessas interações, levanta-se o questionamento: “de que forma as alterações da microbiota intestinal influenciam no funcionamento do eixo intestino-cérebro? Essa resposta é imprescindível, visto o papel da microbiota intestinal no processo de saúde e doença do hospedeiro. Também é indispensável o estudo de infecções e distúrbios do sistema nervoso entérico e sua relação com patologias neurogênicas. O estudo das vias de interações e mecanismo de infecções patológicas ainda é escasso, dificultando a criação de novas abordagens terapêuticas (PETRA *et al.*, 2015).

METODOLOGIA

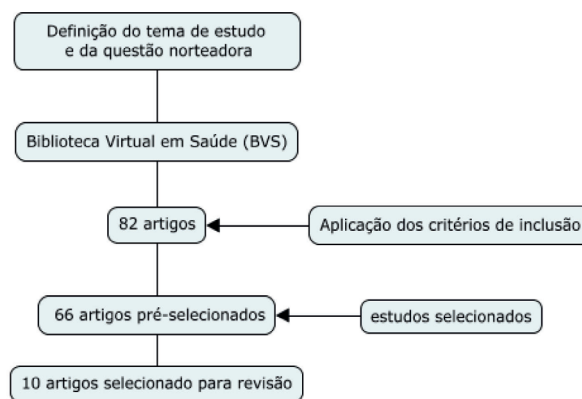
Para elaboração desta revisão foram selecionados artigos com temas específicos a despeito das interações e vias relacionadas ao eixo intestino-cérebro e suas relações com doenças inflamatórias, intestinais e neurológicas, de forma, aqui reunidas, fornecem informações amplas e atualizadas sobre o tema.

Para a realização da revisão integrativa da literatura foram utilizadas as bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Literatura Latino Americana e*

do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), além da *Medical Publisher* (PubMed), obtidas no site da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Utilizaram-se os Descritores Controlados em Ciências da Saúde (DeCS) Microbiota intestinal e Sistema Nervoso Central utilizando o operador booleano “and”, com o intuito de relacionar os termos, aumentando a especificidade do estudo. Sendo, desta forma, encontrados 82 artigos.

Aplicaram-se os seguintes critérios de inclusão para pesquisa dos trabalhos: Assunto principal: microbiota intestinal e eixo intestino-cérebro; Ano de publicação: 2012-2018; tipo de documento: artigos científicos, teses, revistas e artigos completos e gratuitos. 66 artigos foram pré-selecionados e apenas 10 artigos estavam relacionados ao tema e seguiram para leitura minuciosa (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma dos estudos selecionados



Fonte: Autoria Própria (2018)

RESULTADOS

Conforme a tabela 1, verifica-se que a base de dados mais utilizada foi a PubMed, correspondendo a 40% dos artigos selecionados. Com relação ao idioma, a maioria dos artigos foi publicado em inglês (90%) e apenas (10%) foram publicados em português. Por último, no que diz respeito ao ano, constatou-se que 40 foram publicados em 2016.

Tabela 1 – Caracterização das publicações (autores, ano, título, idioma, periódico e base de dados).

Autor/Ano	Título	Base de dados	Periódico	Idioma
Yoo, Mazmanian, 2017	The Enteric Network: Interactions between the Immune and Nervous Systems of the Gut.	PUBMED	Immunity;	Inglês
Ocho-Repáraz, Kasper, 2016	The Second Brain: Is the Gut Microbiota a Link Between Obesity and Central Nervous System Disorders?	MEDLINE	Curr Obes Rep	Inglês
Rogers <i>et al.</i> 2016	From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways.	PUBMED	Mol Psychiatry	Inglês
Vedovato <i>et al.</i> 2015	O eixo intestino-cérebro e o papel da serotonina.	SCIELO	Arq. Ciênc. Saúde	Português
Forsythe, Kunze, Bienenstoc, 2016	Moody microbes or fecal phrenology: what do we know about the microbiota-gut-brain axis?	MEDLINE	BMC Med	Inglês
Petra <i>et al.</i> 2015	Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation	LILACS	Clin Ther;	Inglês

Mayer <i>et al.</i> 2014	Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience.	LILACS	J Neurosci Brain Behav	Inglês
Wang, Kasper, 2014	The role of microbiome in central nervous system disorders.	PUBMED	Immun	Inglês
Arneith, 2018	Gut-brain axis biochemical signalling from the gastrointestinal tract to the central nervous system: gut dysbiosis and altered brain function.	PUBMED	Postgrad Med	Inglês
Mittal <i>et al.</i> 2017	Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis.	MEDLINE	J Cell Physiol;	Inglês

Fonte: Dados de Pesquisa, 2018.

Para os autores, a microbiota intestinal exerce influência sobre a cognição, o comportamento e também sobre o desenvolvimento neural. Além disso, o eixo

intestino-cérebro pode contribuir para o surgimento de doenças mentais. Com isso, a tabela 2 traz as principais informações citadas nos estudos selecionados.

Tabela 2 – Principais informações citadas pelos autores.

Autor	Resultados
Yoo, Mazmanian, 2017	O sistema nervoso entérico sente e reage ao ecossistema dinâmico do trato gastrointestinal, traduzindo sinais químicos do ambiente em impulsos neuronais que se propagam por todo o intestino e em outros órgãos do corpo, incluindo o sistema nervoso central.
Ocho-Repáraz, Kasper, 2016	Evidências experimentais e epidemiológicas sugerem que a microbiota intestinal é responsável por significativas alterações imunológicas, neuronais e endócrinas que levam à obesidade. Nossa hipótese é que a microbiota intestinal e as alterações associadas à dieta afetam o eixo do intestino-cérebro e podem contribuir para o desenvolvimento de doenças mentais.
Rogers <i>et al.</i> 2016	A microbiota intestinal também pode influenciar o desenvolvimento neural, cognição e comportamento, com evidências recentes de que mudança no comportamento composição microbiana intestinal, enquanto modificações do microbioma podem induzir comportamentos semelhantes à depressão.
Vedovato <i>et al.</i> 2015	O SNE desempenha papel singular, podendo agir de maneira independente, mas também mantém sinapses com o SNC, por meio do nervo vago. Dessa forma, ambos os sistemas podem influenciar a atividade um do outro mediante o eixo intestino-cérebro. Adicionalmente a 5-HT apresenta-se como um importante neurotransmissor envolvido na interação entre o SNE e o SNC, importante na regulação da sensação de motilidade e secreção intestinal, como também atua na ativação e condução da informação ao SNC.
Forsythe, Kunze, Bienenstoc, 2016	A comunicação entre o intestino e o cérebro depende de conexões humorais e nervosas. Uma vez que estes são bidirecionais e ocorrem através de complexos caminhos de comunicação.
Petra <i>et al.</i> 2015	O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, as áreas de saciedade reguladoras do sistema nervoso central e os neuropeptídeos liberados pelas fibras nervosas sensoriais afetam diretamente a composição da microbiota intestinal ou a disponibilidade de nutrientes. Tais interações parecem influenciar a patogênese de vários distúrbios nos quais a inflamação está implicada, como transtorno de humor, transtornos do espectro do autismo, transtorno de hipersensibilidade ao déficit de atenção, esclerose múltipla e obesidade.
Mayer <i>et al.</i> 2014	Estressores psicológicos e físicos podem afetar a composição e a atividade metabólica da microbiota intestinal. Alterações experimentais no microbioma intestinal podem afetar o comportamento emocional e os sistemas cerebrais relacionados. Esses achados resultaram em especulações de que alterações no microbioma intestinal podem desempenhar um papel fisiopatológico em doenças cerebrais humanas, incluindo transtorno do espectro do autismo, ansiedade, depressão e dor crônica.
Wang, Kasper, 2014	Os mamíferos vivem em associação co-evolutiva com a multiplicidade de micro-organismos que residem em uma variedade de microambientes teciduais. O microbioma representa os genomas coletivos desses microorganismos coexistentes, que são moldados por fatores do hospedeiro, como: genética e nutrientes, mas, por sua vez, são capazes de influenciar a biologia do hospedeiro na saúde e na doença. Distúrbios neuroimunes e neuropsiquiátricos são correlacionados ou modulados por variações do microbioma, produtos derivados da microbiota e antibióticos exógenos e probióticos.
Arneith, 2018	Dados obtidos de estudos anteriores mostraram que o eixo intestino-cerebral liga várias funções intestinais periféricas a centros cerebrais através de uma ampla gama de processos e vias, como sinalização endócrina e ativação do sistema imunológico. Pesquisadores descobriram que o nervo vago dirige a comunicação bidirecional entre os vários sistemas no eixo intestino-cerebral. Nos seres humanos os sinais são transmitidos do ambiente liminar ao sistema nervoso central.
Mittal <i>et al.</i> 2017	Os neurotransmissores, incluindo catecolaminas e serotonina, desempenham um papel crucial na manutenção da homeostase no corpo humano. Os neurotransmissores podem desempenhar um papel significativo na fisiologia gastrointestinal. Norepinefrina, epinefrina, dopamina e serotonina têm sido recentemente tópicos de interesses, por causa de seus papéis na fisiologia do intestino e seus papéis potenciais na fisiopatologia do sistema nervoso central.

Fonte: Dados de Pesquisa, 2018.

DISCUSSÃO

A microbiota intestinal exerce diversas funções no corpo humano. Em geral, é importante entender a dinâmica da endocrinologia microbiana, na qual estuda a eficácia da produção e da sensibilidade do organismo a neuroquímicos, sejam eles produzidos por micro-organismos ou no próprio hospedeiro. A competência da microbiota em estabelecer relações com o seu hospedeiro através de mecanismos de sinalizações neuroendócrinas, relacionando-se com o hospedeiro através de interações complexas e de caráter bidirecional. Esse tipo de relação favorece a ambos, sendo esse ecossistema responsável por contribuir para o metabolismo do hospedeiro, disponibilizando um ambiente favorável (YOO; MAZMANIAN, 2017).

Diversas funções são desempenhadas pela microbiota intestinal, entre elas: papel fundamental no sistema imune adaptativo e inato; importante na absorção de diversos nutrientes e na distribuição coordenada da gordura corporal; serve de proteção contra lesões no epitélio intestinal por agentes patogênicos e articulação da motilidade intestinal; sendo importantíssima nas sinalizações com o sistema nervoso central (SNC) (MAYER *et al.*, 2014).

O eixo intestino-cérebro consiste em um sistema complexo de vias do SNC, sistema nervoso periférico (SNP), sistema nervoso entérico (SNE) e o sistema nervoso autônomo (SNA). Trata-se de uma trama de comunicações, com fortes influências de informações do sistema endócrino e imunológico intercelular (WANG; KASPER, 2014).

Levando em consideração que vários neuro-hormônios produzidos no sistema endócrino dessa microbiota têm ação nos sistemas fisiológicos do hospedeiro, podendo influenciar diretamente a homeostase, principalmente na cognição. Essa trama neuro-hormonal forma uma via de integração dos centros cerebrais com o SNE, que viabiliza regular diversos mecanismos, como: ação imunológica, auto-regulação intestinal e endócrina. Dessa forma, a perturbação dessa relação de simbiose, pode acarretar doenças no sistema neuroendócrino e imunológico (PETRA *et al.*, 2015).

A inervação do SNC e do SNE tem sua neuroanatomia ampla no trato gastrointestinal. A microbiota possui receptores de elevada sensibilidade a neurotransmissores cerebrais, podendo modificar sua fisiologia em resposta a um estímulo do hospedeiro (WANG; KASPER, 2014).

Essa microbiota é capaz de gerar neurotransmissores como produtos de seus metabólitos. Entre esses neurotransmissores, pode-se dar ênfase ao ácido γ -aminobutírico (GABA), serotonina, dopamina, epinefrina e acetilcolina. Sendo o GABA um indispensável neurotransmissor de inibição de vários circuitos cerebrais, modulando ações fisiológicas e psicológicas. A secreção do GABA também propicia um pH adequado para a sobrevivência de inúmeras bactérias intestinais. A produção de GABA pela microbiota intestinal pode ser uma forma de funcionamento desses organismos, como uma resposta

de caráter fisiológico do hospedeiro, através de receptores celulares do hospedeiro para o GABA do trato gastrointestinal e do sistema imunológico. Assim, sua desregulação pode ocasionar ansiedade e depressão (ARNETH, 2018).

A serotonina está intimamente relacionada com humor, comportamento, apetite, ciclo circadiano etc. Algumas bactérias são capazes de produzir e/ou induzir o hospedeiro a secretar essa substância. Essa regulação pode ser evidenciada pelo aumento da detecção de indoleamina-2,3-dioxigenase (importante enzima microbiana na degradação do triptofano) no plasma sanguíneo após uma saturação exógena de serotonina (VEDOVATO *et al.*, 2015).

A dopamina e epinefrina são hormônios relacionados com o estresse, tem a capacidade de aumentar o desenvolvimento microbiano patológico seis vezes mais, em horas, desempenhando um papel fundamental na função de: locomoção, cognição, emoção e secreção hormonal. Semelhantemente a noradrenalina, principal neurotransmissor do sistema nervoso simpático (SNS) (ARNETH, 2018).

A desregulação do eixo intestino-cérebro pode causar doenças mentais, a saber: transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), que se trata de um distúrbio do neurodesenvolvimento, acarretando a falta de atenção, impulsividade e hiperatividade; o transtorno do espectro do autismo (TEAs) que é um transtorno no desenvolvimento, que dificulta a interação social, comunicação verbal e não verbal e a cognição; bem como a esquizofrenia, que se define como um distúrbio mental grave, o qual influência nos pensamentos, sentimentos e comportamentos. Contudo, sua origem pouco é conhecida. Crianças com infecções e alergias alimentares correlacionados com TEAs ou TDAH são evidências presentes em estudos atuais (ROGERS *et al.*, 2016).

A doença de Alzheimer é considerada uma demência senil ou desordem cognitiva com déficits de memória, linguagem e problemas comportamentais. O Parkinson é uma doença formada pela acumulação e agregação dos corpos de Lewy na substância cinzenta do SNC. Essas patologias têm caracteres neurodegenerativos e progressivos, tem a gênese multifatorial e inclui um caráter ambiental importante. Baseando-se nos estudos sobre a relação da microbiota intestinal e o eixo intestino-cérebro, levantamento de argumentações sobre essa relação e tais patologias é frequente (ROGERS *et al.*, 2016).

O eixo intestino-cérebro estabelece interações neuroquímicas de padrões importantes para a manutenção da saúde, e a desregulação de tal eixo acarreta em distúrbios específicos: dor e inflamações crônicas, disfunção psicossociais, distúrbios gastrointestinais funcionais e transtornos alimentares (MAYER *et al.*, 2014).

Dos distúrbios gastrointestinais, a síndrome do intestino irritado (SII) é o mais estudado. Tem como sintomatologia específica: alterações do trânsito e periodicidade das evacuações. Entre os diversos mecanismos encontrados, que podem causar esse distúrbio, como fatores luminiais

e fatores exógenos, a liberação endógena de aminas e peptídeos enteroendócrinos proporciona uma secreção anormal de serotonina (5-HT). Essa alteração leva a uma elevação da atividade motora, ativação de células imunes, sensorial e excretora e é relacionada com SII. Há relatos da relação de SII com a hipervigilância do SNC, através do aumento da permeabilidade da mucosa pelo efeito desencadeado pelo estresse. Logo, há a possibilidade de ter uma interação bidirecional, que pode desenvolver a SII (MITTAL *et al.*, 2017).

Doença inflamatória intestinal se refere, então, a um grupo de distúrbios inflamatórios do trato gastrointestinal, no qual o eixo intestino-cérebro pode estar relacionado. O estresse pode levar a um aumento de catecolaminas e diminuição do fluxo vagal, que vai levar ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias centrais, dobrando assim os insultos inflamatórios (MITTAL *et al.*, 2017).

CONCLUSÃO

Por se tratar de um tema ainda novo, a escassez de estudos dificulta e limita os avanços em tal área. Sabemos que a microbiota intestinal é formada desde que nascemos e é modificada durante toda a vida em resposta aos fatores ambientais, genéticos e metabólicos. Indicadores clínicos insinuam que essa microbiota adota funções no processo de manutenção cerebral, como cognição e ansiedade.

Como foi visto, através do estudo do eixo intestino-cérebro, a atuação da microbiota é fundamental na manutenção da homeostase do cérebro, em uma via bidirecional, o stress tem interferência em distúrbios gastrointestinais. Esse mecanismo é efetuado através de um sistema complexo de vias do SNC, SNP, SNE e SNA, envolvendo o sistema endócrino e imunológico intercelular.

Portanto, é válido promover a integração das áreas de imunoendocrinologia, microbiologia e neurologia, para

promover avanços significativos e oportunidades de gerar novas formas de prevenção e tratamento para patologias envolvendo tal eixo.

REFERÊNCIAS

ARNETH, B. M. Gut-brain axis biochemical signaling from the gastrointestinal tract to the central nervous system: gut dysbiosis and altered brain function. *Postgrad. Med. J.*, Oxford, v. 94, n. 1114, p. 446-452, 2018.

FORSYTHE, P.; KUNZE, W.; BIENENSTOCK, J. Moody microbes or fecal phenology: what do we know about the microbiota-gut-brain axis? *BMC Med.*, Londres, v. 14, n. 1, p. 58, 2016.

MAYER, E. A. *et al.* Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J. Neurosci.*, Baltimore, v. 34, n. 46, p. 15490-15496, 2014.

MITTAL, R. *et al.* Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *J. Cell. Physiol.*, Philadelphia, v. 232, n. 9, p. 2359-2372, 2017.

OCHOA-REPÁRAZ, J.; KASPER, L. H. The Second Brain: Is the Gut Microbiota a Link Between Obesity and Central Nervous System Disorders? *Curr. Obes. Rep.*, United States, v. 5, n. 1, p. 51-64, 2016.

PETRA, A. I. *et al.* C. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin. Ther.*, Princeton, v. 37, n. 5, p. 984-995, 2015.

ROGERS, G. B. *et al.* From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol. psychiatry*, Houndmills, v. 21, n. 6, p. 738, 2016.

VEDOVATO, K. *et al.* O eixo intestino-cérebro e o papel da serotonina. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR*, v. 18, n. 1, p. 33-42, 2015.

WANG, Y.; KASPER, L. H. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav. Immun.*, San Diego CA, v. 38, p. 1-12, 2014.

YOO, B. B.; MAZMANIAN, S. K. The enteric network: interactions between the immune and nervous systems of the gut. *Immunity*, Cambridge, v. 46, n. 6, p. 910-926, 2017.

Submetido em: 04/02/2019

Aceito em: 16/12/2019