

Eixo cérebro-intestino: Uma aproximação de saberes da Medicina Tradicional Chinesa e Medicina Moderna

Brain-gut axis: An approximation of knowledge of Traditional Chinese Medicine and Modern Medicine

Marcelle Souza Lima Machado¹, Guilherme Giane Peniche²,

Profa. Dra. Jessica Rodrigues³

1. Naturóloga, Farmacêutica, Graduanda em Nutrição pela Universidade Anhembi Morumbi.

2. Naturólogo, Graduanda em Nutrição pela Universidade Anhembi Morumbi.

3. Nutricionista. Docente do curso de graduação da Universidade Anhembi Morumbi.

Correspondência: Marcelle Souza Lima Machado

Email: marcelle.machado@uol.com.br

Conflito de interesse: Não

Projeto Financiado: Não

Resumo

A Medicina Tradicional Chinesa (MTC) sugere uma estreita relação entre o cérebro e o intestino, e que o eixo cérebro-intestino é o que liga o cérebro e o sistema gastrointestinal. Nesta revisão, exploramos as aproximações de saberes da MTC e Medicina Moderna relacionado ao eixo cérebro-intestino, a qual fornece novas perspectivas para a prevenção e tratamento da osteoartrite, doenças metabólicas, neurogênese, doença de Alzheimer, acidente vascular cerebral isquêmico e insônia, por meio da MTC em que fornecemos uma visão dos efeitos potenciais da MTC com o uso de medicamentos e fitoterápicos para a saúde do eixo cérebro-intestino.

Palavras-chave: Medicina Tradicional Chinesa. Terapias Complementares.

Eixo Cérebro-Intestino. Nutrição.

Abstract

Traditional Chinese Medicine (TCM) suggests a close relationship between the brain and the gut, and that the brain-gut axis is what connects the brain and the gastrointestinal system. In this review, we explore the approaches of TCM and Modern Medicine knowledge related to the brain-gut axis, which provides new perspectives for the prevention and treatment of osteoarthritis, metabolic diseases, neurogenesis, Alzheimer's disease, ischemic stroke, and insomnia, through of TCM in which we provide an overview of the potential effects of TCM with the use of medicines and herbs for the health of the gut-brain axis.

Keywords: Traditional Chinese medicine. Complementary Therapies. Brain-Gut Axis. Nutrition.

Introdução

A Medicina Tradicional Chinesa (MTC) é considerada um sistema terapêutico complexo e coeso que se constitui a partir de uma teoria da saúde e do adoecimento, de sistemas explicativos e morfológicos do funcionamento do organismo, bem como um conjunto de práticas diagnósticas e terapêuticas¹. Sua origem data de 5.000 anos a.C., sendo que suas primeiras codificações escritas datam de pôr volta de 500 a.C.

A MTC se baseia na teoria dos meridianos, canais de energia (Qi), energia vital, algo que diferencia a vida da morte, viver é ter energia vital em todas as partes do corpo, morrer é perder essa energia vital. Nesta perspectiva, entende-se que a doença resulta do conflito entre a energia vital e os fatores internos e externos². Considera-se fatores externos como: vento, frio, calor, secura, vento-calor, calor de verão e umidade combinados com fatores internos, como emoções, sono, preocupações, que fazem parte da vida humana, a forma como este indivíduo se cuida, ou seja, seus hábitos e rotina, predispõem a condições de retomada da homeostase com facilidade, mantendo-se saudável ou a ser acometido por um desequilíbrio desta condição de autorregulação, que chamamos de doença³.

A MTC sugere uma estreita relação entre o cérebro e o intestino, e que o eixo cérebro-intestino é o que liga o cérebro e o sistema gastrointestinal⁴. O cérebro e o sistema gastrointestinal dependem um do outro na fisiologia e também se influenciam na patologia. A função fisiológica normal do cérebro depende da nutrição do Qi e do sangue, enquanto a produção de Qi e do sangue depende em grande parte dos intestinos delgado e grosso. Na constipação, os alimentos não podem ser digeridos, absorvidos e excretados normalmente, influenciando a geração, transformação e movimento do Qi e do sangue. Como consequência, o Qi cerebral e o sangue são deficientes, levando a confusão cerebral e subsequentes sintomas cerebrais mais graves, como vertigem e até derrame⁵. Bilhões de microrganismos habitam o corpo humano ("microbiota"), incluindo bactérias, arquea, fungos, vírus e protozoários. Eles e seus genes ("microbioma") estão envolvidos em diferentes funções biológicas, algumas delas essenciais para nossa sobrevivência⁶. Em particular, a microbiota que vive no trato digestivo é composta por mais de 10^4 microrganismos de 300 a 3.000 espécies diferentes, que codificam 200 vezes o número de genes humanos⁷.

Eixo cérebro-intestino na Medicina Tradicional Chinesa

Na visão da MTC cérebro e os intestinos estão intimamente ligados. Zhang Jingyue disse: "Há temperamento nos cinco órgãos internos, e o qi dos cinco órgãos internos também está no baço e no estômago". "Suwen. Liuji Zangxiang Theory" diz: "O Qi nasce em harmonia, os fluidos corporais se complementam e o espírito é autogerado." A base material que fornece as atividades mentais do corpo humano é o qi, o sangue e os fluidos corporais metabolizados pelo baço e estômago. O baço e o estômago vivem juntos no aquecedor médio e são conectados por uma membrana. O baço e o estômago são a base adquirida, a fonte do Qi e da bioquímica do sangue. O baço e o estômago cooperam entre si para completar as funções fisiológicas do corpo humano para receber, digerir, absorver e distribuir alimentos. O baço governa o transporte e a transformação, o estômago governa a recepção e o intestino delgado governa o líquido, o intestino grosso governa o fluido corporal, os micronutrientes absorvidos são transmitidos através do baço, e os pulmões são ventilados e descidos para percorrer todo o corpo, nutrindo a essência e, então, beneficiando o cérebro⁸.

Li Shizhen apontou claramente no "Compêndio de Matéria Médica" que "o cérebro é o lar do espírito primordial"; discutiu " a porta da alma também é o enviado dos cinco órgãos internos" através a teoria dos cinco órgãos internos e descobriu que a função intestinal é regulada pelo cérebro, que está exatamente de acordo com a interação cérebro-intestino da medicina ocidental. O coração esconde os deuses e governa os deuses. "Suwen. Linglan Secret Classics" diz: "O coração é o oficial do monarca." O coração e o intestino delgado estão por fora e por dentro, e o cérebro e os intestinos pertencem ao sistema nervoso generalizado. O canal governador pode governar o meridiano yang de todo o corpo. O cérebro reside no crânio e o intestino reside no abdômen⁹. De acordo com a lei dos meridianos, os seis meridianos yang das mãos e dos pés se encontram na cabeça e o Qi circula por todo o corpo para se conectar com o cérebro e intestinos. Na teoria da medicina tradicional chinesa, o cérebro e os intestinos se comunicam entre si e formam a interação cérebro-intestino; na medicina ocidental, a regulação bidirecional do cérebro e dos intestinos forma o eixo cérebro-intestino¹⁰.

Eixo cérebro-intestino é uma "via de mão dupla" que pode transmitir informações entre o cérebro e o intestino através de moléculas de sinalização derivadas do nervo vago, neurônios aferentes da medula espinhal, mediadores imunológicos, neurônios autônomos e fatores neuroendócrinos¹¹.

Eixo cérebro-intestino na medicina moderna

Na década de 1880, William James e Carl Lange introduziram pela primeira vez o conceito de que a comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central (SNC) e os órgãos intestinais desempenha um papel na regulação emocional¹². Quarenta anos depois, a ideia de que o cérebro desempenha um papel importante na regulação da função Gastrointestinal foi desenvolvida por Walter Cannon¹³. O eixo cérebro-intestino é definido como a comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso entérico (SNE) que liga as áreas emocionais e cognitivas do cérebro com as funções intestinais mais externas. Essa comunicação compreende o SNC (cérebro e medula espinhal), o sistema nervoso autônomo (SNA), o SNE e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA)¹⁴.

Três vias principais configuram esse eixo: a via nervosa, a via neuroendócrina e a via imune.

Via Nervosa

O intestino é inervado pelos ramos hepático e celíaco do nervo vago. Dependendo de sua localização e tipo, os aferentes vagais detectam uma variedade de estímulos mecânicos (estiramento, tensão) e químicos (subprodutos bacterianos, hormônios intestinais, neurotransmissores)¹⁵. O nervo vago é o décimo nervo craniano e o mais longo do corpo, com extensas conexões e redes com órgãos periféricos. O vago exerce ações anti-inflamatórias via núcleo motor dorsal medular. A modulação vagal da ação dos macrófagos é um fator importante para a inflamação na doença inflamatória intestinal (DII)¹⁶. O nervo vago desempenha um papel importante na regulação do humor. Exemplos disso são o uso terapêutico da estimulação do nervo vago na depressão refratária e na dor crônica provavelmente¹⁷ associada a uma modulação da liberação de catecolaminas em regiões cerebrais relacionadas à ansiedade e à depressão¹⁸ demonstrando que o microbioma intestinal tem a capacidade de modular as respostas emocionais e comportamentais do hospedeiro, agindo sobre os aferentes vagais.

Outra importante rede de neurônios situada entre a microbiota e o hospedeiro é configurada pelo sistema nervoso entérico (SNE), que é composto pelo plexo mioentérico e submucoso. O SNE se comunica com o SNC por meio de neurônios aferentes com informações sensoriais que seguem as rotas espinhal e vagal, e é responsável pela coordenação das funções intestinais, como motilidade e movimento de fluidos¹⁹. A maturação e as funções do SNE parecem ser influenciadas pelo microbioma intestinal. As vias pelas quais o microbioma intestinal desempenha um papel no SNE ainda não foram esclarecidas.

Outros neurotransmissores, como o glutamato (GLU) e o ácido gama-aminobutírico (GABA), também são sintetizados pela microbiota intestinal^{20,21}.

Via neuroendócrina

O microbioma intestinal é essencial no desenvolvimento e função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que representa o ponto crucial da transmissão neuroendócrina e do sistema de resposta ao estresse²².

O microbioma intestinal modula a secreção de peptídeos gastrointestinais que mediam as funções metabólicas relacionadas à homeostase energética, como insulina, leptina, grelina, família do neuropeptídeo Y (NPY) e peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1)²³. Distúrbios microbianos induzem resistência à insulina, que é aliviada após a restauração microbiana²⁴. A família NPY consiste em diferentes neuropeptídeos envolvidos na homeostase energética, humor e respostas ao estresse. O microbioma intestinal reconhece os NPYs e modula sua síntese e secreção²⁵.

O microbioma intestinal produz ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), particularmente butirato, ácido propiônico e acetato, derivados principalmente da degradação de fibras e sacarídeos não digeridos. Eles servem como importantes combustíveis mitocondriais, particularmente sob condições de inflamação, fome e esforço físico²⁶.

Via Imune

O desenvolvimento e a integridade da barreira intestinal e da barreira hematoencefálica (BHE) dependem do microbioma intestinal. As alterações do microbioma intestinal diminuem a expressão das *Tight Junctions* (TJs), expondo ambos os órgãos a biomacromoléculas e microorganismos e desencadeando o processo de neuroinflamação²⁷.

O microbioma intestinal regula a diferenciação e maturação de imunócitos inatos, como macrófagos, células linfóides inatas e células dendríticas. Macrófagos altamente especializados que residem no tecido do SNC constituem a micróglia, que representa 5 a 15% do total de células cerebrais. A micróglia desempenha um papel importante na neurogênese e na formação dos circuitos neuronais, tendo implicações para o desenvolvimento posterior das funções cognitivas e do comportamento social²⁸. Durante os estágios posteriores de desenvolvimento e a idade adulta, esse tecido adota uma função predominantemente imune, ativando cascatas de sinalização pró ou anti-inflamatória, dependendo da natureza do impulso. O microbioma intestinal influencia o recrutamento de

monócitos "traficantes" da periferia para o cérebro²⁹. Este recrutamento parece ser mediado pelo TNF- α e revertido pela administração de probióticos em estudos pré-clínicos³⁰. Os receptores de ácidos graxos livres 2 (FFAR 2), que são receptores acoplados à proteína G localizados em linfócitos periféricos, também podem estar envolvidos nesse tráfico. Isso forneceria suporte adicional para a implicação do microbioma intestinal, já que os SCFAs são ligantes naturais para os FFARs³¹. A imunidade adquirida se desenvolve e amadurece durante a exposição à microbiota intestinal.

Os membros simpáticos e parassimpáticos do sistema autônomo participam das vias aferentes (nervo vago para o SNC) e eferentes (SNC para o SNE)³². A glândula pituitária adrenal hipotalâmica é conhecida por ter papéis nas respostas adaptativas a vários estressores e é um componente do sistema límbico que é crucial nos processos emocionais e de memória³³. Os estressores, juntamente com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, induzem a liberação do fator liberador de corticotropina (CRF) do hipotálamo que ativa esse sistema. A liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise leva à secreção de cortisol pelas glândulas adrenais. O cortisol é um hormônio do estresse crucial que interage com vários órgãos, incluindo o cérebro. Portanto, as atividades das células efectoras funcionais intestinais, como células imunes, células neuronais entéricas, células musculares lisas, células intersticiais de Cajal e células enterocromafins são afetadas tanto por linhas neuronais quanto por hormônios³⁴. Além disso, essas células são influenciadas pela microbiota intestinal³⁵.

Eixo cérebro-intestino, disbiose da microbiota intestinal e dieta

A disbiose da microbiota intestinal pode ter um papel crucial no eixo intestino-cérebro, que é uma comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central e o sistema nervoso entérico. A dieta pode afetar a composição da microbiota, afetando a funcionalidade do eixo intestino-cérebro. A restauração do microbioma intestinal pode ser feita por meio de probióticos, prebióticos, simbióticos ou outros meios dietéticos. Composta por trilhões de microrganismos simbióticos, a microbiota intestinal é um elemento essencial para a manutenção da saúde do hospedeiro³⁶.

Este ecossistema microbiano consiste principalmente de bactérias, das quais a maioria são anaeróbios estritos, e também de fungos e vírus. Os quatro filos principais em adultos consistem em Bacteroidetes (~48%) e Firmicutes (~51%), que constituem a maior proporção, bem como Proteobacteria e Actinobacteria, que são encontrados em quantidades relativamente baixas (1%)³⁷.

Alterações na composição da microbiota intestinal, causadas por mudanças na dieta, exposição a antibióticos e infecções, levam à perda da homeostase, que está implicada no desenvolvimento de várias doenças em humanos, como câncer colorretal, síndrome metabólica, obesidade, alergias, doença inflamatória intestinal (DII), diabetes tipo 2, insuficiência cardíaca e distúrbios neurodegenerativos³⁸.

Evidências recentes apontam para uma ligação causal entre patógenos e alterações na composição da microbiota intestinal, juntamente com alterações inflamatórias em vários tecidos e órgãos, incluindo tecido cerebral³⁹. Portanto, os micróbios intestinais podem alterar os níveis de metabólitos relacionados a neurotransmissores, afetando a comunicação intestino-cérebro e/ou alterando a função cerebral.

Método

Esta revisão narrativa foi realizada em bases de dados eletrônicas e busca manual em periódicos entre os meses de junho de março a maio de 2023.

Os critérios de elegibilidade dos artigos foram caracterizados como: ser um artigo original de pesquisa que utilizou a MTC, utilizando o sistema de relato: População, Intervenções, Controle e O desfecho (PICO); ser um artigo de revisão que utilizou a MTC; ser um ensaio clínico randomizado ou estudo clínico randomizado controlado em humano publicado em revista indexada, que comparou intervenções no eixo cérebro-intestino com um grupo controle placebo e/ou outros grupos que receberam outro tipo de intervenção, sem restrição da idade e duração do tratamento. Os textos completos elegíveis em inglês, português ou espanhol foram considerados para revisão. Teses e dissertações não foram incluídos.

Estratégia de busca dos artigos

A busca eletrônica foi conduzida nas seguintes bases de dados: Medline/PubMed, Cochrane Wiley e SciELO. A seleção dos descritores utilizados no processo de revisão foi efetuada mediante consulta aos termos do Medical Subject Headings (MESH) e descritores de assunto em ciências da saúde (DECs) da BIREME. A estratégia de busca utilizada foi desenvolvida utilizando os descritores MESH e adaptadas para outras bases de dados recorrendo-se aos operadores lógicos “AND”, “OR”, e “AND NOT” para a combinação dos descritores e termos utilizados para o rastreamento das publicações (Quadro 1). Não houve restrição por ano de publicação.

Quadro 1 – Estratégia de busca desenvolvida para a seleção dos estudos disponíveis no *Medline* (via *PubMed*) relacionados a medicina tradicional chinesa e eixo cérebro-intestino.

(Traditional Chinese medicine brain-gut axis) AND "Medicine, Chinese Traditional"[Mesh] (Traditional Chinese medicine brain-gut axis) OR "Medicine, Chinese Traditional"[Mesh] (Traditional Chinese medicine brain-gut axis) AND NOT "Medicine, Chinese Traditional"[Mesh]
--

Para SciELO a estratégia de busca utilizada foi desenvolvida com os descritores: Traditional Chinese medicine and brain-gut axis, com o filtro tipo de literatura artigo. Os mesmos descritores foram utilizados na COCHRANE: Traditional Chinese medicine, brain-gut axis como estratégia de busca.

Seleção dos artigos

Uma análise inicial foi realizada com base nos títulos e resumos dos artigos que preenchiam os critérios de inclusão ou que não permitiam se ter certeza de que deveriam ser excluídos. Após a análise dos títulos e resumos, todos os artigos selecionados foram obtidos na íntegra e posteriormente examinados de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos. Todos os processos de seleção e avaliação de artigos foram realizados por pares independentes (G.G.P e M.S.L.M). Não houve caso de dúvida ou discordância. Não houve caso de identificação de mais de uma publicação de um mesmo estudo.

Após a definição de quais estudos seriam incluídos da base de dados eletrônica, foram realizadas buscas pelo nome do primeiro autor dos artigos selecionados,

visando localizar outras publicações que preenchessem os critérios de inclusão. Não foram encontradas novas publicações.

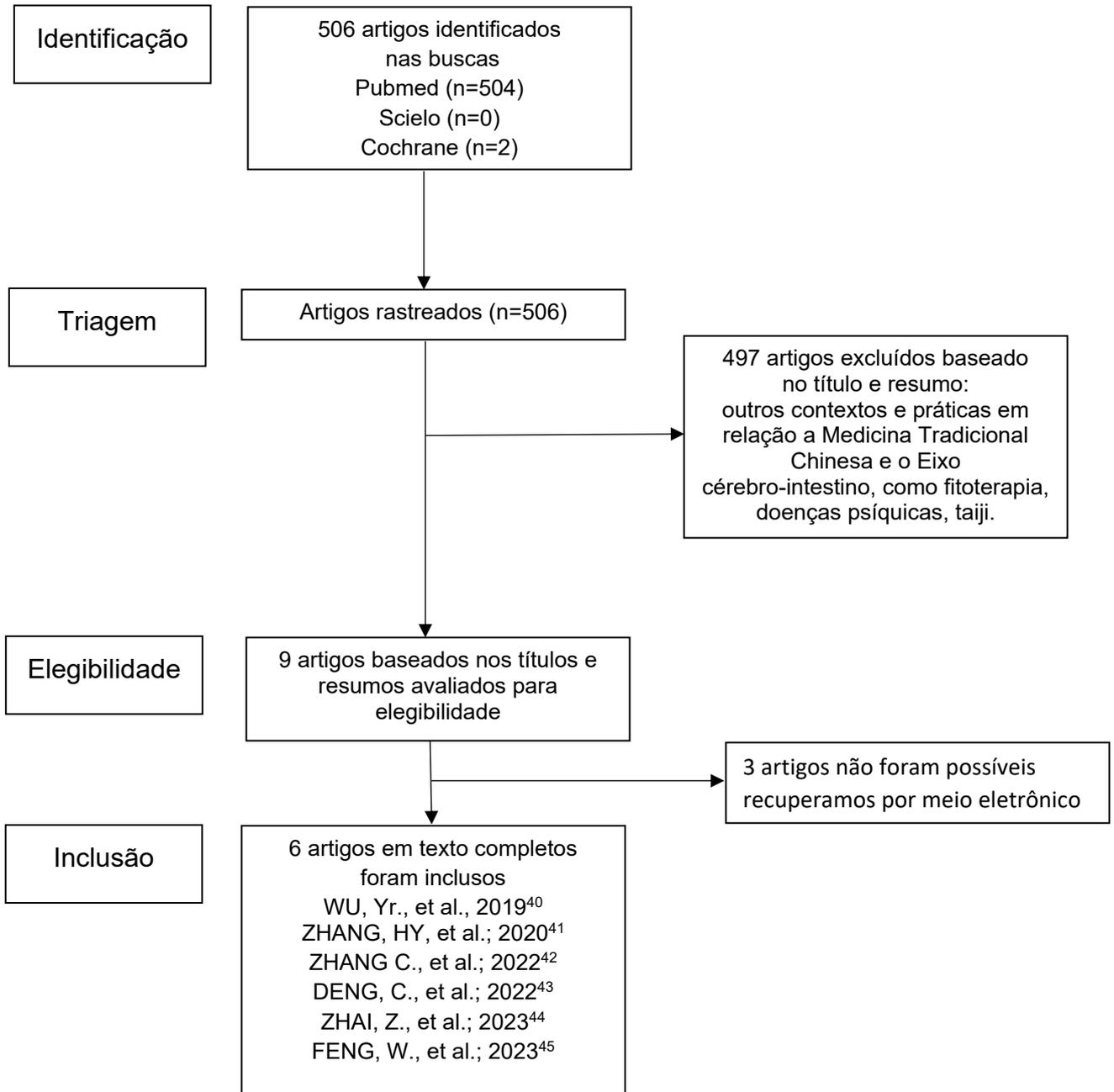
Extração dos dados

Para a extração dos dados, elaborou-se uma planilha eletrônica na qual foram registradas informações sobre: autores, país, ano, título, delineamento do estudo, intervenções, desfecho.

Resultados

Foram identificados 506 artigos. Após leitura do título e resumo, excluiu-se 497 artigos por não cumprirem os critérios de inclusão. Diversos foram os motivos para exclusão dos 497 artigos: Ausência da relação do eixo cérebro-intestino com a medicina tradicional chinesa, tema relacionado à fitoterapia, doenças psíquicas e Taiji. Totalizando 9 artigos para elegibilidade, destes 3 artigos não foram possíveis recuperamos por meio eletrônico, resultando em 6 artigos em textos completos para inclusão desta revisão narrativa. Na Figura 1, um fluxograma resume o resultado obtido. A seguir, cada um dos seis artigos será brevemente apresentado.

Figura 1 – Fluxograma de identificação e seleção dos estudos sobre o eixo cérebro-intestino na medicina tradicional chinesa e medicina moderna. São Paulo, 2023.



Autores	País	Ano	Objetivo	Delineamento do estudo	Intervenções/ Achados	Desfecho
WU, Yr., et al. ⁴⁰	China	2019	Identificar a relação patológica entre flora intestinal e osteoartrite (OA) e mecanismo de intervenção da Medicina Chinesa (MC)	Revisão Narrativa	Receptor TLR4 pode afetar microbiota intestinal do paciente podendo impulsionar a ocorrência de colite ulcerativa. OA está associada com redução de bacteroidetes e brucelose bactérias	A flora intestinal é um fator importante no diagnóstico e intervenção de OA. Com base nos fundamentos da MC acredita-se ser possível melhorar os critérios diagnósticos da OA estudando a relação entre a constituição da teoria da MC e a flora intestinal
ZHANG, HY, et al. ⁴¹	China	2020	Analisar os mecanismos terapêuticos da medicina tradicional chinesa (MTC) para melhorar doenças metabólicas (DMs) via microbiota intestinal	Revisão Sistemática	Revisão sistemática de 33 artigos com o uso de fitoterápicos da MTC com análise dos múltiplos mecanismos que envolvem a regulação da microbiota intestinal na melhoria dos MDs.	Os achados sugerem que os mecanismos terapêuticos da MTC em DMs estão associados à capacidade da microbiota intestinal de mediar as atividades antidiabéticas, antiobesidade e anti-hiperlipidêmicas das formulações de fitoterápicos da MTC

ZHANG C., et al. ⁴²	China	2022	Discorrer sobre a neurogênese mediada pela microbiota intestinal e as estratégias de pesquisa da medicina tradicional chinesa	Revisão Sistemática	A microbiota intestinal pode afetar as células-tronco neurais (NSCs) através de vias vagais, imunes, químicas e outras vias. Foi comprovado que medicamentos e fitoterápicos da MTC afetam a proliferação e diferenciação de NSCs e pode regular a abundância e os metabólitos produzidos por microorganismos intestinais	Levantou-se hipóteses sobre as características do eixo microbiota-intestino-cérebro com base em filoss bacterianos, incluindo metabólitos da microbiota e vias neuronais e imunes, ao mesmo tempo em que fornecemos uma visão dos efeitos potenciais da MTC na neurogênese adulta, regulando a microbiota intestinal
DENG, C., et al. ⁴³	China	2022	Investigar a contribuição da medicina tradicional chinesa na regulação da neuroendocrinologia no tratamento da doença de Alzheimer (DA)	Revisão Narrativa	Distúrbio hormonal de longo prazo pode ter um efeito prejudicial direto no cérebro, produzindo uma patologia semelhante à DA e resultando em declínio cognitivo, prejudicando o metabolismo neuronal, a plasticidade e a sobrevivência	A MTC tem vantagens terapêuticas únicas no tratamento da intervenção precoce de distúrbios neuroendócrinos relacionados à DA e na prevenção do declínio cognitivo

ZHAI, Z., et al. ⁴⁴	China	2023	Analisar o progresso da medicina tradicional chinesa no tratamento do AVC isquêmico através do eixo intestino-cérebro	Revisão Narrativa	Medicamentos e prescrições da MTC exercem seus efeitos terapêuticos melhorando a microbiota intestinal e regulando a secreção de hormônios gastrointestinais	Resumo dos medicamentos e prescrições chineses que desempenham um papel terapêutico na isquemia cerebral através da regulação do eixo cérebro-intestino e descreveu os mecanismos correspondentes
FENG, W., et al. ⁴⁵	China	2023	Examinar se a medicina tradicional chinesa pode tratar a insônia regulando a microbiota intestinal	Revisão sistemática	Um número crescente de estudos confirmou que medicamentos e fitoterápicos da MTC podem ser usados com sucesso para tratar a insônia, regulando a microbiota intestinal	No entanto, a maioria desses estudos é baseada em experimentos com animais e carece de verificação em ensaios clínicos

Quadro 2 – Caracterização dos seis artigos que atenderam os critérios de inclusão para revisão narrativa sobre as aproximações dos saberes do eixo cérebro-intestino na medicina tradicional chinesa e medicina moderna. São Paulo, 2023.

Discussão

Wu, Yr., et al.⁴⁰ (2019), apontam que distúrbios da flora intestinal estão intimamente relacionados com os receptores toll-like (TLRs), sendo que o receptor TLR4 pode desempenhar um papel bidirecional e regulatório, afetando a ocorrência de colite ulcerativa e as alterações no intestino flora de pacientes com colite ulcerativa que contribuem para a Osteoartrite. Fatores inflamatórios gerados por lipopolissacarídeos bacterianos desempenham um papel na inibição da degeneração dos condrócitos através do TLR, porém, o mecanismo de ação específico ainda é pouco claro. O estudo levanta a hipótese de que a Osteoartrite está associada a com redução de bacteroidetes e brucelose bactérias na microbiota instestinal, com base nas teorias do eixo cérebro-intestino, dos peptídeos intestino-cérebro, e as interações intestino-cérebro com a teoria da Medicina Tradicional Chinesa de Shen (Rim) - medula óssea na geração e armazenamento de sangue no tendão de Gan (Fígado), a flora intestinal interage entre si e influenciam uns aos outros através da rede intestino-cérebro e regulação bidirecional. No entanto, o artigo não esclarece quais recursos da MTC poderiam ser úteis nos pacientes com osteortrite por esta perspectiva de integração de saberes, sugerindo novos estudos.

A revisão de Zhang, HY, et al.⁴¹ (2020), demonstra os mecanismos potenciais dos medicamentos e fitoterápicos da MTC envolvidos na melhoria dos MDs e na regulação da microbiota intestinal. A revisão indicou que os medicamentos e fitoterápicos da MTC aumentaram a abundância de probióticosbactérias como bactérias que degradam mucina para modular a integridade intestinal e a função de barreira, bactérias produtoras de SCFA para melhorar o metabolismo e a inflamação do hospedeiro e bactérias com atividade de hidrolase de sais biliares para acelerar a excreção de BA. Além disso, os medicamentos e fitoterápicos da MTC podem diminuir a abundância de bactérias patogênicas produtoras de LPS, que induzem endotoxemia metabólica e inflamação. Além disso, os medicamentos e fitoterápicos da MTC também podem ajudar a regular o eixo intestino-cérebro, elevando os níveis de GLP-1 por meio da estimulação das células L intestinais. Tomados em conjunto, esses achados sugerem que os mecanismos terapêuticos dos medicamentos e fitoterápicos da MTC em DMs estão associados à capacidade da microbiota intestinal de mediar as atividades

antidiabéticas, antiobesidade e anti-hiperlipidêmicas das formulações de medicamentos e fitoterápicos da MTC.

A terceira revisão incluída nesta pesquisa, realizada por Zhang C., et al.⁴², (2022), tem a intenção de explorar a relação da neurogênese com a microbiota intestinal associada as estratégias de pesquisa da medicina tradicional chinesa. A neurogênese adulta é o processo de diferenciação de células-tronco neurais (NSCs) em neurônios e células gliais em certas áreas do cérebro adulto. Defeitos na neurogênese podem levar a doenças neurodegenerativas, transtornos mentais e outras doenças. Esse processo é regulado direcionalmente por fatores de transcrição, pelas vias Wnt e Notch, pela matriz extracelular e por vários fatores de crescimento. Fatores externos como estresse, exercício físico, dieta, medicamentos, etc., afetam a neurogênese e a microbiota intestinal. A microbiota intestinal pode afetar os NSCs através de vias vagais, imunes e químicas e outras vias. O artigo apresenta os resultados da revisão sistemática de Zhang, HY, et al.⁴¹ (2020), e aponta que a conexão entre a neurogênese e o trato gastrointestinal pode levar a estratégias para tratar doenças do SNC, visando as interações intestino-cérebro.

Segundo, DENG, C., et al.⁴³ (2022), a incidência da doença de Alzheimer (DA) esporádica está aumentando nos últimos anos. Estudos têm mostrado que, além de algumas anormalidades genéticas, a maioria dos pacientes com DA tem um histórico de exposição prolongada a fatores de risco. Fatores de risco neuroendócrinos têm se mostrado fortemente associados à DA. O distúrbio hormonal de longo prazo pode ter um efeito prejudicial direto no cérebro, produzindo uma patologia semelhante à DA e resultando em declínio cognitivo, prejudicando o metabolismo neuronal, a plasticidade e a sobrevivência. Medicamentos e fitoterápicos da MTC podem regular o complexo processo de distúrbios endócrinos e melhorar as anormalidades metabólicas, bem como a neuroinflamação resultante e o dano oxidativo por meio de uma variedade de vias. A MTC tem vantagens terapêuticas únicas no tratamento da intervenção precoce de distúrbios neuroendócrinos relacionados à DA e na prevenção do declínio cognitivo. Primeiro, a MTC pode levar em consideração simultaneamente múltiplas patologias da DA no sistema nervoso e órgãos periféricos por meio de ação multialvo. Segundo, o uso de ingredientes naturais na MTC provou ser mais seguro. Atualmente, a medicina ocidental, indica

medicamentos como Donepezil, lisdamina, galantamina e memantina, em pacientes com DA e geralmente apresentam efeitos colaterais. No entanto, nenhum deles é recomendado para a prevenção do declínio cognitivo em pacientes em estágio inicial. Em contra partida, muitas prescrições da MTC, incluindo a decocção Liuwei Dihuang, a decocção de Xuefu Zhuyu e muitas outras receitas mencionadas no artigo são aplicadas há milhares de anos na China. Com o desenvolvimento da medicina moderna, mais estudos médicos baseados em evidências mostraram segurança satisfatória e benefícios terapêuticos dessas ervas. No processo de coleta de dados, vemos novamente um artigo de revisão que recorre aos achados de Zhang, HY, et al.⁴¹ (2020), que alguns ingredientes ativos de medicamentos tradicionais chineses, como ginseng, dendrobium, EGCG, silibinina, berberina, curcumina, genisteína e assim por diante, podem regular várias vias neuroendócrinas. No entanto, a maioria desses estudos não pode explicar totalmente se os efeitos dessas drogas nos receptores hormonais podem cobrir totalmente seus efeitos, e mais experimentos são necessários.

O artigo de revisão realizado por Zhai, Z., et al.⁴⁴ (2023), analisa o progresso da medicina tradicional chinesa (MTC) no tratamento do acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico através do eixo intestino-cérebro. O início do AVC cerebral é acompanhado por disbiose da microbiota intestinal, disfunção da barreira hematoencefálica (BHE), hiperliberação de citocinas e alterações na permeabilidade intestinal, que podem levar a inflamação ou distúrbio imunológico, realimentando o cérebro através do eixo intestino-cérebro, que é um elo e mecanismo importante no tratamento da MTC para isquemia. Os medicamentos e fitoterápicos da MTC podem promover o peristaltismo intestinal e a secreção hormonal regulando a composição da microbiota intestinal e os níveis de hormônios gastrointestinais, protegendo o epitélio da mucosa e diminuindo a colonização de patógenos, eventualmente reduzindo a lesão após o AVC isquêmico. Endossando que sob a perspectiva da medicina tradicional chinesa, estudos sobre as alterações dos hormônios gastrointestinais e da microbiota intestinal a partir das perspectivas do eixo intestino-cérebro podem fornecer evidências para o tratamento de doenças cerebrais.

Segundo, FENG, W., et al.⁴⁵ (2023), a MTC tem sido usada para tratar a insônia por mais de 2000 anos. Numerosas ervas únicas e fórmulas da MTC com

eficácia para melhorar o sono foram listadas em textos médicos ao longo da história. Em 205 a.C, Zhang Zhongjing criou uma série de prescrições bem conhecidas, incluindo Suan Zao Ren Tang, que ainda é usado para curar a insônia. A MTC pode efetivamente melhorar o sono sem efeitos colaterais ou dependência quando usada como medicamento para tratar a insônia persistente. Tem um impacto surpreendente a longo prazo e está recebendo atenção crescente. Direcionar a microbiota intestinal no tratamento da insônia é um modo de tratamento muito promissor, pois ainda carece de esclarecimentos do mecanismo molecular através do qual a MTC e os medicamentos compostos interagem com a microbiota intestinal, a identificação dos alvos de sua ação na insônia e a triagem de compostos da MTC que afetam as bactérias relacionadas à insônia podem oferecer uma nova maneira de tratar a insônia.

O intestino humano é exposto a vários microrganismos patogênicos e comensais como uma faca de dois gumes. Enquanto o sistema imunológico intestinal puder discriminar entre as atividades benéficas e patogênicas desses micróbios e provocar a resposta apropriada, o hospedeiro humano continuará a colher os resultados fisiológicos positivos dessa interação entre os micróbios intestinais e o sistema imunológico. No entanto, se o equilíbrio microbiano intestinal for perturbado, a regulação homeostática será gravemente afetada, levando à manifestação de respostas imunes⁴⁶.

A dieta é um fator ambiental e de estilo de vida imperativo para manter a homeostase intestinal e a regulação imunológica, que pode influenciar o microbioma, por meio de alterações na permeabilidade epitelial do intestino, com consequente alteração da absorção de nutrientes: isso potencializa o risco de circulação de toxinas e peptídeos bacterianos, com posterior estado inflamatório crônico e ativação de vias neurais, alterando a atividade do SNC⁴⁷. A dieta tem um papel central na composição da microbiota, e variações no regime alimentar envolvem, de fato, mudanças na população comensal intestinal⁴⁸.

Conclusão

Os medicamentos e fitoterápicos da medicina tradicional chinesa (MTC) tem vantagens únicas para a saúde do eixo cérebro-intestino, a MTC utiliza uma abordagem de tratamento multialvos que pode prevenir os impactos terapêuticos

desfavoráveis de alguns tratamentos da medicina ocidental e o enfraquecimento do efeito do medicamento. Como vimos nesta revisão as aproximações de saberes da MTC e Medicina Moderna relacionado ao eixo cérebro-intestino, a qual fornece novas perspectivas para a prevenção e tratamento da osteoartrite, doenças metabólicas, neurogênese, doença de Alzheimer, acidente vascular cerebral e insônia. Embora, as pesquisas científicas sobre o uso dos medicamentos e fitoterápicos aumentem a cada ano, muitas ainda são feitas com animais, e a maioria desses estudos não podem explicar totalmente os efeitos desses medicamentos e fitoterápicos, sendo necessários mais pesquisas e investimentos.

Referências

1. NOGUEIRA, Marilene Cabral do Nascimento e Maria Inês. Concepções de natureza, paradigmas em saúde e racionalidades médicas. *Forum Sociológico* [Online], 24 | 2014.
2. YAMAMURA, Ysao. Tratado de Medicina Chinesa. São Paulo: Roca, 1993.
3. ROSS J. Zang Fu – Sistemas de Órgãos e Vísceras da Medicina Tradicional Chinesa. 2ª ed. São Paulo: Roca, 1994.
4. ZHAI, Z., et al. Progress on traditional Chinese medicine in treatment of ischemic stroke via the gut-brain axis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2031. 157, art. no. 114056.
5. MACIOCIA, G. Os Fundamentos da Medicina Chinesa. São Paulo: Roca, 2007.
6. BERER, K.; Krishnamoorthy, G. Microbial view of central nervous system autoimmunity. *FEBS Letter*. 2014, 588, 4207–4213.
7. NICHOLSON, JK; et al. Metabolic interactions of the host intestinal microbiota. *Science* 2012, 336, 1262–1267.

8. SANDOVAL-MOTTA, S.; Aldana, M.; Martinez-Romero, E.; Frank, A. The human microbiome and the problem of absent heredity. *Front. Genet.* 2017, 8, 80
9. FAN Mingming, ZHANG Xianglong, LIU Jiabin, WANG Shun. Research progress in functional dyspepsia relevant to traditional Chinese medicine based on the theory of brain-gut axis[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2019, 44(11): 1300-1305.
10. FENG Wenlin, WU Haitao. Discussing the pathogenesis of irritable bowel syndrome from the perspective of that “pomen is also the envoy of five zang-organs” [J].*Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine*, 2016, 22(10): 1314-1316.
11. LIU Yunfang, HUANG Saizhong. Exploring the pathogenesis of cerebral hemorrhage based on the theory of the brain-gut interaction[J]. *Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2018, 35(4): 274-278.
12. CHAN KY, Li X, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in China in 1990 and 2010[J]. *J Glob Health*, 2017, 7(2): 1-11.
13. STILLING, RM; Dinan, TG; Cryan, JF. Microbial genes, brain and behavior - Epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Brain Behav Genes*. 2014, 13, 69–86.
14. CARABOTTI, M.; Scirocco, A.; Maselli, MA; Severi, C. The gut-brain axis: Interactions between the enteric microbiota, the central and enteric nervous systems. *A-N-A. Gastroenterol.* 2015, 28, 203–209.
15. BERTHOUD, RH; Blackshaw, LA; Brookes, SJ; Grundy, D. Neuroanatomy of extrinsic afferents supplying the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol. Motil.* 2004, 16 (Suppl. 1), 28–33.

16. BONAIZ, BL; Bernstein, CN Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterologia* 2013, 144, 36–49.
17. BREIT, S.; Kupferberg, A.; Roger, G.; Hasler, G. Vagus nerve as a modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. *Front. Psychiatry* 2018, 9, 44.
18. CHAKRAVARTHY, K.; Chaudhry, H.; Williams, K.; Christo, PJ Review of the Uses of Vagal Nerve Stimulation in the Treatment of Chronic Pain. *current Pain Headache Rep.* 2015, 19, 54.
19. FURNESS, JB The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012, 9, 286–294.
20. MAZZOLI, R.; Pessione, E. The neuroendocrinological role of microbial glutamate and GABA signaling. *Front. Microbiol.* 2016, 7, 1934.
21. POKUSAEVA, K.; et al. The GABA-producing *Bifidobacterium dentium* modulates visceral sensitivity in the gut. *Neurogastroenterol. Motil.* 2017.
22. SUDO, N. Microbiome, HPA axis, and endocrine hormone production in the gut. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014, 817, 177–194.
23. LUPIEN-MEILLEUR, J.; et al. Interaction between intestinal microbiota and gastrointestinal peptides: potential results in the regulation of glucose control. *He can. J. Diabetes* 2020, 44, 359–367.
24. HE, M.; Shi, B. Gut microbiota as a potential target of the metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell. Biosci.* 2017, 7, 54.
25. KIM, YA; Keogh, JB; Clifton, PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *nourish. Res. Rev.* 2018, 31, 35–51.

26. BING, Wang. *Princípios de Medicina Interna do Imperador Amarelo*. Tradução José Ricardo Amaral de Souza Cruz. São Paulo: Ícone, 2001.
27. KELLY, JR; et al. Breaking down barriers: the gut microbiome, gut permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front. Cell. Neurosci.* 2015, 9, 392.
28. THAIS, CA; Levy, M.; Suez, J.; Elinav, E. The interaction between the innate immune system and the microbiota. *current opinion immune* 2014, 26, 41–48.
29. WOHLEB, ES; McKim, DB; Sheridan, JF; Godbout, JP. Monocyte traffic to the brain with stress and inflammation: a new axis of immune communication to the brain that influences mood and behavior. *Front. Neurosci.* 2014, 8, 447.
30. D'MELLO, C.; Ronaghan, N.; Zaheer, R.; Dickey, M.; To leave.; MacNaughton, WK; Surette, MG; Swain, MG Probiotics improve inflammation-associated disease behavior by altering communication between the peripheral immune system and the brain. *J. Neurosci.* 2015, 35, 10821–10830.
31. WENZEL, TJ; Gates, EJ; Ranger, AL; Klegeris, A. Short-chain fatty acids (SCFAs) alone or in combination regulate selected immune functions of microglia-like cells. *mol. Cell. Neurosci.* 2020, 105, 103493.
32. MCCORRY, LK. MULDER, RJ; et al. Microbiota in obesity: Interactions with the enteroendocrine, immune and central nervous systems. *obese. Rev.* 2018, 19, 435–451. *Physiology of the Autonomic Nervous System. I am. J.Pharm. Education* 2007, 71, 78.
33. TSIGOS, C.; Chrousos, GP Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Psychosomatics* 2002, 53, 865-871.
34. SOUZA-TALARIC, JN; Marin, M.-F.; Sindi, S.; Lupien, SJ. Effects of stress hormones on the brain and cognition: evidence from normal to pathological aging. *Dement. Neuropsychol.* 2011, 5, 8–16.

35. MAYER, EA; Savidge, T.; Shulman, RJ Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014, 146, 1500–1512.
36. FUNG, TC; Olson, CA; Hsiao, EY Interactions between the microbiota, the immune and nervous systems in health and disease. *Nat. Neurosci.* 2017, 20, 145–155.
37. VILLARAN, RF; et al. Ulcerative colitis exacerbates lipopolysaccharide-induced damage to the nigral dopaminergic system: a potential risk factor in Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2010, 114, 1687–1700.
38. ROGERS, GB; et al. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways. *mol. Psychiatry* 2016, 21, 738–748.
39. SPERRY, BW; Tang, WHW. Amyloid heart disease: genetics translated into disease-modifying therapy. *Heart* 2017, 103, 812–817.
40. WU, Yr., et al. Pathological Relationship between Intestinal Flora and Osteoarthritis and Intervention Mechanism of Chinese Medicine. *Chin. J. Integr. Med.* 25, 716–720 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11655-019-3224-2>
41. ZHANG, HY, et al. Therapeutic mechanisms of traditional Chinese medicine to improve metabolic diseases via the gut microbiota. *Biomed Pharmacother.* 2021 Jan;133:110857. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110857. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33197760.
42. ZHANG C., et al. Gut brain interaction theory reveals gut microbiota mediated neurogenesis and traditional Chinese medicine research strategies. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022. 12:1072341. doi: 10.3389/fcimb.2022.1072341
43. DENG, C., et al. Roles of Traditional Chinese Medicine regulating neuroendocrinology on AD treatment. *Front. Endocrinol.* 2022. 13:955618. doi: 10.3389/fendo.2022.955618

44. ZHAI, Z., et al. Progress on traditional Chinese medicine in treatment of ischemic stroke via the gut-brain axis. *Biomed Pharmacother.* 2023 Jan;157:114056. doi: 10.1016/j.biopha.2022.114056. Epub 2022 Nov 26. PMID: 36446240.
45. FENG, W., et al. Gut microbiota: A new target of traditional Chinese medicine for insomnia. *Biomed Pharmacother.* 2023 Apr;160:114344. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114344. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36738504.
46. HOSOMI, K.; Kiyono, H.; Kunisawa, J. Fatty acid metabolism in host and commensal bacteria for disease control and intestinal immune responses. *Gut Microbes*, 2020.
47. ZHANG, P.; et al. Gut microbiota - a potential contributor to the pathogenesis of bipolar disorder. *Front. Neurosci.* 2022, 16, 830748.
48. STATOVCI, D.; Aguilera, M.; MacSharry, J.; Melgar, S. The impact of Western diet and nutrients on microbiota and immune response at mucosal interfaces. *Front. immune* 2017, 8, 838.