



Interação da Serotonina (5-hidroxitriptamina - 5-HT) na Doença Diverticulite

Interaction of Serotonin (5-hydroxytryptamine - 5-HT) in Diverticulitis Disease

Recebido: 15/09/2022 | Aceito: 10/12/2022 | Publicado: 13/12/2022

Idonilton da Conceição Fernandes¹


 <https://orcid.org/0000-0003-4728-4488>


 <http://lattes.cnpq.br/0703312419600628>

Universidade Federal do Paraná, UFPR, Brasil

E-mail: tonhfernandes@gmail.com

Daniela Regina Buch Leite²


 <https://orcid.org/0000-0003-0675-2003>


 <http://lattes.cnpq.br/6144319727451190>

Universidade Federal do Paraná, UFPR, Brasil

E-mail: buchdaniela84@gmail.com

Josiane de Fatima Gaspari Dias³


 <https://orcid.org/0000-0002-8548-8505>

 <http://lattes.cnpq.br/5611247352060367>

Universidade Federal do Paraná, UFPR, Brasil

E-mail: jodias@ufpr.br

Deise Prehs Montrucchio⁴


 <https://orcid.org/0000-0003-1440-7007>


 <http://lattes.cnpq.br/7759064920324989>

Universidade Federal do Paraná, UFPR, Brasil

E-mail: dmontrucchio@ufpr.br

Vinícius Bednarczuk de Oliveira⁵


 <https://orcid.org/0000-0001-7821-7742>


 <http://lattes.cnpq.br/1029558817696548>

Universidade Federal do Paraná, UFPR, Brasil

E-mail: vboli@hotmail.com

Luciane Dalarmi⁶


 <https://orcid.org/0000-0001-8217-2487>


 <http://lattes.cnpq.br/2213505426771481>

Universidade Federal do Paraná, UFPR, Brasil

E-mail: ludalarmi@hotmail.com

Verônica Del Gragnano Stasiak Bednarczuk de Oliveira⁷

 <https://orcid.org/0000-0002-9528-9374>

 <http://lattes.cnpq.br/4727539892635635>

Universidade Federal do Paraná, UFPR, Brasil

E-mail: veronica.stasiak@ufpr.br

¹ Mestrado em andamento em Ciências Farmacêuticas (Conceito CAPES 5) pela Universidade Federal do Paraná, UFPR, Brasil.

² Doutorado em andamento em Ciências Farmacêuticas (Conceito CAPES 5) pela Universidade Federal do Paraná, UFPR, Brasil.

³ Possui graduação em Farmácia Bioquímica e Indústria, mestrado e doutorado em Ciências Farmacêuticas, pela Universidade Federal do Paraná (UFPR)


⁴ Farmacêutica Bioquímica e Industrial formada pela Universidade Federal do Paraná (1999), mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Paraná (2001), na área de Produtos Naturais e doutora em Farmacologia pela Universidade Federal de Santa Maria (2012).

⁵ Graduado em Farmácia com habilitação em Indústria pela Universidade Tuiuti do Paraná (2007). Mestre (2012) e Doutor (2016) em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Paraná.

⁶ Graduação em Farmácia e Bioquímica pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (2001), especialização em Tecnologia e Desenvolvimento de Cosméticos pela Faculdade Positivo (2005), mestrado e doutorado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Paraná (2012 e 2017)

⁷ Mestrado em andamento em Ciências Farmacêuticas (Conceito CAPES 5) pela Universidade Federal do Paraná, UFPR, Brasil.


Marilis Dallarmi Miguel⁸


 <https://orcid.org/0000-0002-1126-9211>

 <http://lattes.cnpq.br/4747666293431338>

Universidade Federal do Paraná, UFPR, Brasil
E-mail: dallarmi@ufpr.br

Obdulio Gomes Miguel⁹

 <https://orcid.org/0000-0002-1126-9211>

 <http://lattes.cnpq.br/6686286192184001>

Universidade Federal do Paraná, UFPR, Brasil
E-mail: obdulio@ufpr.br

Resumo

Introdução: O trato gastrointestinal é envolvido por um complexo sistema que tem suma importância no cotidiano na homeostasia intestinal. O intestino é responsável pela produção da serotonina e a baixa e/ou alta concentração desse hormônio, talvez seja, o causador da doença diverticulite. **Objetivo:** mostrar a hipótese da serotonina na doença diverticulite. **Metodologia:** Foi realizado o levantamento bibliográfico para construção dessa revisão integrativa nas bases de dados MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine), ScienceDirect (Elsevier), SCOPUS (Elsevier) e SciELO.ORG e google acadêmico. **Resultado:** Foram encontrados 88 artigos seguindo os métodos de pesquisa, nenhum dos artigos foram excluídos, então foram divididos entre os autores, lidos por completos, restando 7 para construção das pesquisas, sendo apresentado na tabela com a principal hipótese dos autores. **Conclusão:** Devido a carência das pesquisas e as delimitações dos estudos relacionando serotonina e as doenças gastrointestinais, esse artigo demonstrou que é fundamental desenvolver mais estudos para evidenciar a real relação do surgimento dessa patologia com hormônio qual como hipótese da 5-hidroxitriptamina na inflamação da diverticulite.

Palavra-Chave: Serotonina. Doença Diverticulite. Inflamação. Sistema nervoso.

Abstract

Introduction: The gastrointestinal tract is involved by a complex system that has paramount importance in daily intestinal homeostasis. The intestine is responsible for the production of serotonin and a low and/or high concentration of this hormone may be the cause of diverticulitis. Objective: To show the hypothesis of serotonin in diverticulitis disease. Methodology: Bibliographic research was carried out to construct this integrative review in the MEDLINE/PubMed (via the National Library of Medicine), ScienceDirect (Elsevier), SCOPUS (Elsevier) and SciELO.ORG databases and Google Scholar. Result: 88 articles were found following the research methods, none of the articles were excluded, then they were divided among the authors, read by complete, remaining 7 for construction of the research, being presented in the table with the main hypothesis of the authors. Conclusion: Due to the lack of research and the delimitations of studies relating serotonin and gastrointestinal diseases, this article showed that it is essential to develop more studies to demonstrate the real relationship of the emergence of this pathology with hormone which as a hypothesis of 5-hydroxytryptamine in the inflammation of diverticulitis.

Keywords: Serotonin. Diverticulitis disease. Inflammation. Nervous system.

⁸ Possui graduação em Farmácia, Bioquímica Industrial pela Universidade Federal do Paraná (1989), mestrado em Educação (Didática de Ensino Superior) pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (1996) e Doutorado em Agronomia (Produção Vegetal) pela Universidade Federal do Paraná (2000).

⁹ Possui graduação em Licenciatura e Bacharelado em Química pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (1981), Mestrado em Físico Química pela Universidade Federal de Santa Catarina (1987) e Doutorado em Química pela Universidade Federal de Santa Catarina (1996).



1. Introdução

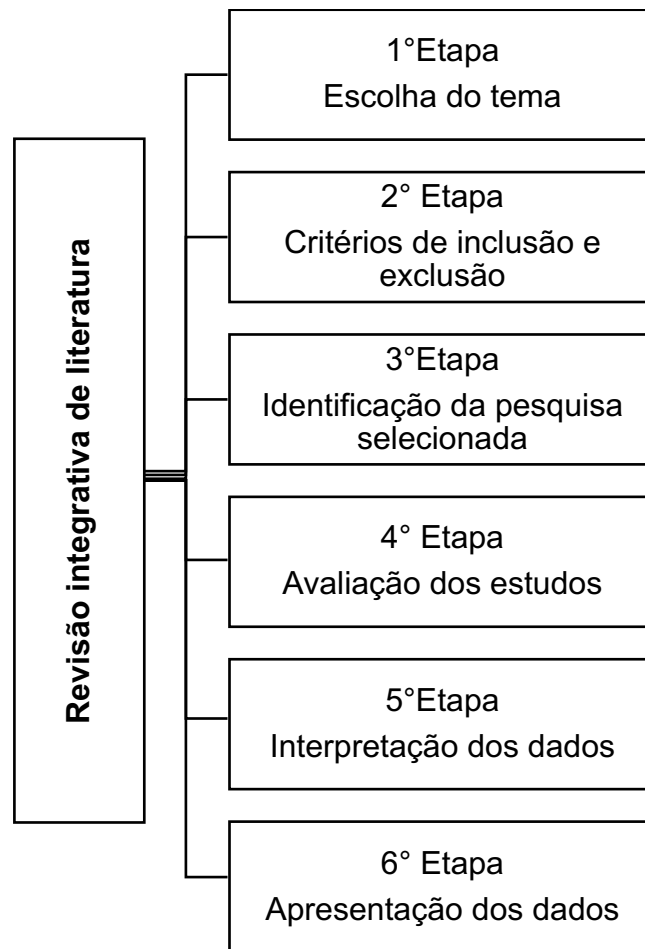
A diverticulite é uma inflamação no sistema digestivo, apresentada em formas de pequenas bolsas que se encontram no revestimento do intestino, encontradas no intestino grosso na parte do cólon, que provocam sintomas como dor, estufamento, diarreia, sangue nas fezes, fistulas entre outros podendo variar por pessoa, sua manifestação ainda é desconhecida, mas alguns relatos demonstram que a velhice, tabagismo, dieta pobre em fibras e problemas psicológicos podem ser os maiores causadores¹. Várias hipóteses são mencionadas afim de explicar as causas da manifestação da patologia e algumas dessas evidências mencionam a interação da serotonina com a diverticulite². O intestino possui várias bactérias capazes de regular a atividade de centenas de moléculas importantes para saúde inclusive de hormônios como a serotonina (5-HT, 5-hidroxitriptamina) que cerca de 90 % desse hormônio é produzida no intestino por células presentes no sistema nervoso entérico (SNE) uma árdua rede formada por dois complexos denominado plexo mientérico e submucoso e três neurônios (sensoriais, motores, internos), que agem na mobilidade e regulação das atividades gastrointestinal³.

A serotonina é conhecida como hormônio do humor é um neurotransmissor importante para saúde do homem, pois regula o sono, melhora o apetite, capacidade de regular a temperatura do corporal, concentração e absorção de nutrientes dos alimentos. Alteração nessas moléculas pode ocasionar problemas gastrointestinais e o que leva a hipótese da relação da serotonina com a diverticulite⁴. A vista disso essa pesquisa tem como intuito buscar a influência da serotonina com a doença diverticulite.

2. Metodologia

Realizou uma revisão integrativa de literatura bibliográfica, que segundo aos autores Ercole, Melo, Alcoforado (2014) tem finalidade de personificar os resultados obtidos das pesquisas, sobre o título ou pergunta, de modo criterioso, organizado e amplo, fornecendo as ideias dos autores e assuntos de maneira clara, permitindo a busca em trabalhos quase-experimental e experimental, concordando com os resultados das literaturas teóricas e empíricas, promovendo o entendimento mais preciso do tema do artigo em questão. A diversidade da composição das amostras dos artigos levantados proporciona resultados em um quadro completo de concepções, hipóteses, convicções, problemas relacionados a saúde. Dessa forma o presente artigo foi realizado seguindo seis etapas para elaboração da revisão integrativa como mostrado na figura 1.

Figura 1. Detalhe das etapas dos estudos



Fonte: Próprios autores

A identificação dos dados foi realizada de forma independente entre os autores, as palavras chaves para selecionar os artigos foram obtidas pelo DeCS/MeSH - Descritores em Ciências da Saúde, sendo utilizadas as palavras: Serotonina, Doença Diverticulite, Inflamação. Foi utilizada as bases de dados; MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine), ScienceDirect (Elsevier), SCOPUS (Elsevier) e SciELO.ORG e google acadêmico para coleta dos artigos e os termos utilizados para busca em inglês segundo Operadores Booleanos e os descritores foi "serotonin" OR "serotonin" AND "diverticulitis" OR "diverticulitis" AND "inflammation" OR "inflammation" "serotonin" OR "serotonin"AND "diverticulitis" OR "diverticulitis"; Em português "Doença Diverticulite e serotonina", "serotonina e diverticulite e inflamação", "Serotonina e diverticulite". Os criterios para inclusão foi aplicada artigos de língua inglesa ou portuguesa, disponíveis online, sem restrição de ano. Criterios de exclusão artigos de revisão narrativas e sistemáticas. Para interpretação e avaliação dos dados foi efetuado uma leitura dos achados por completo até obter a informação desejada da interação da doença com o hormônio. Os resultados são exibidos em tabela, seguindo da discussão na relação da serotonina com diverticulite.

3. Resultados e Discussão

Trato gastrointestinal

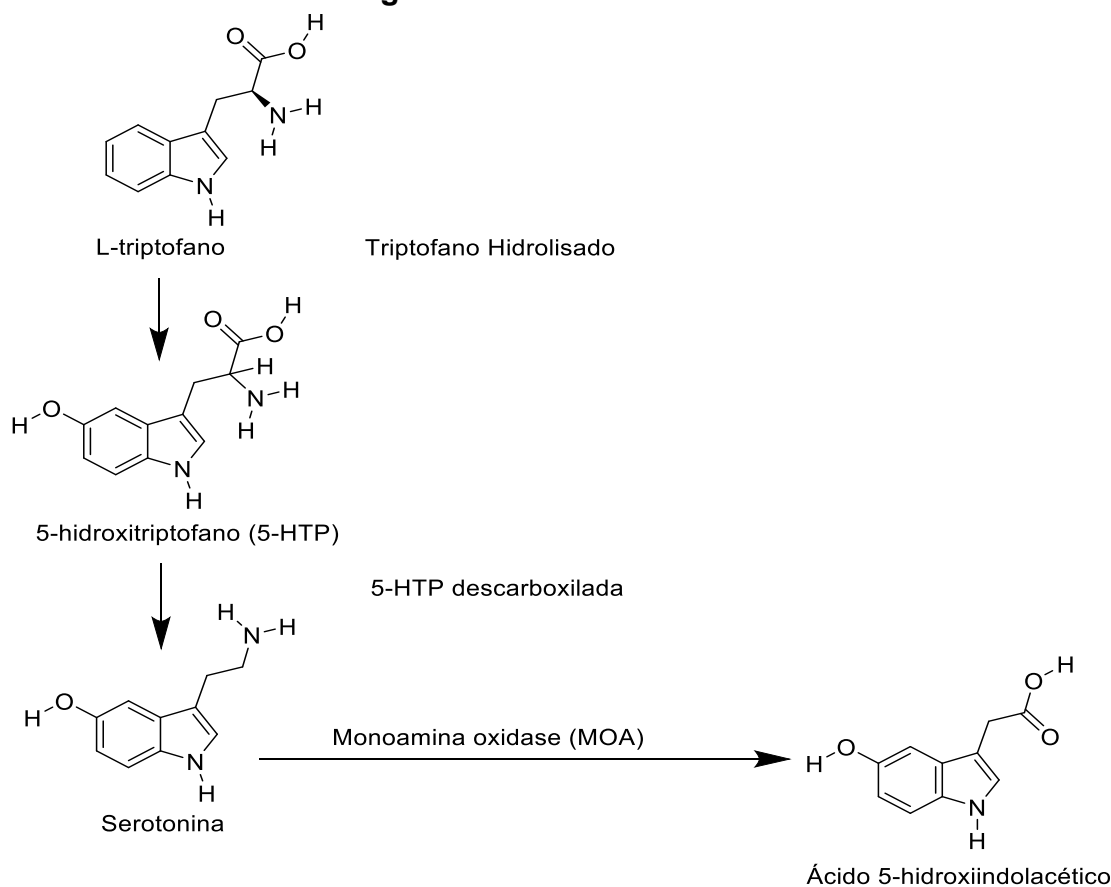
O trato gastrointestinal é denominado como sistema nervoso entérico (SNE), representado por plexos mioentérico e submucosal; é a unidade mais abstrusa do sistema nervoso, visto que a maioria de seus neurônios presentes não tem ligação direta com sistema nervoso central. O SNE não possui enervação simpática nem parassimpática, porém dispõem de uma separação autônoma que obtém da entrada do nervoso simpático e parassimpático, excepcionalmente é o único que possibilita a normalização da ação do sistema entérico sem a introdução do sistema nervoso central (SNC), por mais que o SNE tenha sua atividade autonômica, o SNE e o SNC habitualmente transmitem informações bidirecionalmente⁶. O sistema nervoso entérico é essencial para o funcionalmente normal do intestino, tais ações de secreções e fluxos sanguíneos são vitais para regular as atividades dos processos intestinais tais como a digestão, absorção, transporte e equilíbrio (homeostasia) dos líquidos corporais, além das atividades do intestino o sistema nervoso entérico contribui para saúde neural, estudos apontam que problemas nesse sistema pode desencadear problemas neurodegenerativos como Parkinson e Alzheimer⁷⁻⁸.

Serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT)

A serotonina antigamente era conhecida como “enteranina” sua descoberta foi em 1930, onde foi encontrada pela primeira vez em sistemas de mamíferos, vista nas Células Enterocromafins (EC) no intestino que persuadiu na contração do musculo, porém, foi em 1940, numa investigação laboratorial onde seu mecanismo foi entendido, que foi denominação de serotonina prevalecendo até hoje⁹⁻¹⁰. A serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) é um hormônio presente no sangue tem seu transporte conduzidas pelas plaquetas. Suas funções são desempenhadas por umas classes de receptores da serotonina divididas em subtipos e sua produção pelo L-triptofano no intestino¹¹ que se mantém em vesículas até ocorrência de uma estímulo para ativar sua função na criação da 5-HT¹².

A síntese da serotonina partir do aminoácido L-triptofano, que primeiro é transformado a 5-hidroxitriptofano (5-HTP), através da enzima triptofano monooxigenase que é descarboxilada à 5-hidroxitriptamina por a 5-HTP, depois de sua síntese e armazenada em vesículas e liberada na fenda sináptica por ações biológicas tal como a (exocitose), sua metabolização acontece por atuação da monoamina oxidase (MOA) e pôr a enzima aldeído-desidrogenase dando origem a sua metabolização principal o ácido 5-hidroxiindolacético (Figura 2)¹³.

Figura 2. Estrutura molecular



Fontes: Próprios autores
Estruturas desenhadas pelo aplicativo ChemDraw
Esquema da síntese do triptofano na formação da serotonina e metabolização

Mudanças na serotonina, tem demonstrado alteração no intestino, desencadeando distúrbios inflamatórios, algumas pesquisas mostram a ligação vinculada da serotonina e da microbiota intestinal no surgimento de patologias gastrointestinais ¹⁴. Na atualidade, esse hormônio tem sido constatado como um harmonizador entre o sistema imune e o sistema nervoso entérico, a sua falta pode causar diversos problemas intestinais e psicológicos, porém ainda não se sabe de que forma a serotonina causa esses problemas e por qual intermediadores leva a causar a inflamação no intestino e o surgimento da diverticulite ¹⁵. Alguns autores defendem a hipótese de que a serotonina pode ser um dos causadores da infecção na Doença Diverticulite como mostra na tabela 1.

Foram encontrados 88 artigos seguindo os métodos de pesquisa, nenhum dos artigos foram excluídos, logo depois todos foram lidos por completos dividido entre os autores, restando 7 pesquisas para construção desse artigo.

Tabela 1 – Serotoninas e a Doença Diverticulite

Autores	Títulos	País	Idioma	Informação (traduzida)
Strate, L. L., & Morris, A. M. ¹⁶ (2019)	Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Diverticulitis	Estados Unidos	Inglês	“A diverticulose ocorre em pacientes com distúrbios do tecido conjuntivo, devido ao número reduzido de células ganglionares e neuronais, bem como desequilíbrios em fatores neurotróficos e neuropeptídeos como serotonina e acetilcolina.”
Connelly, T. M., Berg, A. S., Harris, L. R., Tappouni, R., Brinton, D., Deiling, S., & Koltun, W. A. ¹⁷ (2015).	Surgical diverticulitis is not associated with defects in the expression of wound healing genes	Estados Unidos	Inglês	“Ao realizar um estudo imuno-histoquímica, encontraram diminuição transportador seletivo de recaptação de serotonina SERT (transportador 5HT) na mucosa sigmóide de pacientes com história de diverticulite.”
Jeyarajah, S., Akbar, N., Moorhead, J., Haji, A., Banerjee, S., & Papagrigroriadis, S. ¹⁸ (2012).	A clinicopathological study of serotonin of sigmoid colon mucosa in association with chronic symptoms in uncomplicated diverticulosis	Londres	Inglês	“O 5-HT pode estar envolvido no desenvolvimento de complicações crônicas.”
Tursi, A. ¹⁹ (2016)	Prucalopride for the Treatment of Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon	Itália	Inglês	“O sistema serotoninérgico é comprometido na doença diverticulite.”
Banerjee, S., Akbar, N., Moorhead, J., Rennie, J. A., Leather, A. J. M., Cooper, D., & Papagrigroriadis, S. ²⁰ (2007).	Increased presence of serotonin-producing cells in colons with diverticular disease may indicate involvement in the pathophysiology of the condition	Londres	Inglês	“O aumento da produção de serotonina indica o possível papel da serotonina na Doença diverticulite.”
Wedel, T., Barrenschee, M., Lange, C., Cossais, F., & Böttner, M. ²¹ (2015).	Morphologic Basis for Developing Diverticular Disease, Diverticulitis, and Diverticular Bleeding	Alemanha	Inglês	“Uma diminuição significativa nos níveis de transcrição SERT foi encontrada em pacientes com diverticulite aguda.”
Costedio, M. M., Coates, M. D., Danielson, A. B., Buttolph, T. R., Blaszyk, H. J., Mawe, G. M., & Hyman, N. H. ²² (2008).	Serotonin Signaling in Diverticular Disease	Estados Unidos	Inglês	“Diverticulite aguda têm atenuação significativa na expressão e função de serotonina, provavelmente secundária à inflamação.”

Durante uma inflamação há quantidade de células enterocromafins (CE) que estão presente no intestino é aumentada, o que sucede nos níveis da serotonina liberadas; em circunstâncias normais a 5-HT é conduzida através da SERT ou 5HTT (transportador de serotonina), para as células epiteliais enterócitos, que quebram as moléculas ou conservam, mas quando ocorre a resposta na inflamação no intestino, a serotonina presente em excesso ativa as células imunológicas (células T), células dendríticas (DCs) e macrófagos que possuem a capacidade de ativar a via pró-inflamatória em que desencadeia nas resposta de inflamação ²³.

O intestino é descrito como nosso segundo cérebro com atividades digestivas, de imunidade e absorção de nutrientes, o funcionamento regular desse órgão desempenha um equilíbrio na microbiota intestinal e na produção da serotonina proporcionando respostas positivas na saúde, é de fato que o intestino tem aptidão autônoma sem desencadear nenhuma alteração no sistema nervoso central, essa independência é realizada pelo sistema nervoso entérico que tem mais de 600 milhões de neurônios capazes de receber e transmitir mensagens, foi baseando nesse fisiologia que surgiu o termo de que “intestino é o segundo cérebro” por operar de forma livre sem o controle dos neurônios superiores mesmo com a ligação que exercem cérebro- intestino ²⁴.

O sistema linfático gastrointestinal possui uma variedade de neurotransmissores e moléculas necessárias para o sistema imunológicos e microbiota intestinal, tais como a catecolaminas, acetilcolina (ACh), serotonina, glutamato entre outras ²⁵. No que se refere ao segundo cérebro, as catecolaminas são neurotransmissores e hormônios endógenos que regulam a homeostase no intestino, criadas pela hidrólise da tirosina para (L-3,4-dihidroxifenalanina), tendo como seus principais mediadores a noradrenalina, adrenalina e dopamina, que possuem capacidade de regular os níveis sanguíneos, absorção dos nutrientes alimentares e ligação com sistema imune ²⁶. Além da serotonina a dopamina é produzida 50% no intestino e estudos tem provado sua relação com doenças inflamatórias intestinais devido ao aumento da sua produção ²⁷.

Acetilcolina é um neurotransmissor descoberto a muito tempo com diversas afinidades nos seres vivos e no intestino com atividade na regulação da movimentação digestiva ²⁸. No sistema gastrointestinal a via anti-inflamatória colinérgica trabalha em conjunto com sistema nervoso a fim de regular os níveis de inflamação, por intermédio do nervo vago que é composto por 80% de fibras sensíveis e 15% de fibras motoras, esses nervos englobam alguns órgãos como pulmão, fígado, pâncreas entre outros e são incumbidos no controle e na normalização dos batimentos cardíacos, movimentos peristálticos do intestino e transmissão das mensagens intestino - cérebro; a atuação da acetilcolina elevam-se da medula espinhal e do nervo vago, proporciona aumento da motilidade no intestino e secreções facilitando o processo de digestão dos alimentos ²⁹.

A mais de 100 milhões de neurotransmissores que conectam o trato gástrico por ser muito extensa é conhecida como “segundo cérebro” embora, tecnicamente, seja denominada como sistema nervoso entérico, nosso “segundo cérebro” é similar ao cérebro de nossas cabeças o que difere são as moléculas que transmitem as informações, e a capacidade do intestino produzir e armazenar serotonina ³⁰.

A 5-HT tem suma importância na saúde dos neurônios, a liberação desse hormônio entérico influencia na vida dos neurônios dopaminérgicos que regula nosso humor, estresse e atividades motoras ³. Os neurônios intestinais têm sua atividade desencadeadas por diversos mecanismo, especialmente em células da mucosa, essas células são denominadas como enteroendócrinas que compreende vários

neurotransmissores, umas delas é a Células enterocromafins (CE) que está contida em toda parte do intestino e possui grande porção da serotonina, em resposta a um estímulo libera a serotonina no corpo regulando as atividades fisiológicas e patológicas ³¹.

A interação do intestino-cérebro consiste em um sistema bastante difícil, por envolver vias do sistema nervoso central, sistema nervoso periférico, sistema nervoso entérico e sistema nervoso autônomo, isso reflete um emaranhado de informação com fortes influências dessas vias e é evidente que a microbiota intestinal possui atividades importante para saúde e problemas podem ocasionar diversas patologias, incluindo a capacidade de transmitir mensagens para o cérebro, e o intestino também demonstra funções relacionada com humor, doenças neurológicas e doenças inflamatórias no qual a ligação entre o cérebro-intestino estão relacionadas ³².

4. Conclusão

A doença diverticulite é uma doença que agrava diversos idosos, alguns autores defendem a hipótese que surge devido à má alimentação dieta pobre de fibras, sedentarismo, tabagismo entre outras hipóteses, mas devido a carência das pesquisas sobre a serotonina e a diverticulite não é possível afirmar a interação desse hormônio na patologia, acreditamos que para certificar essa relação é importante que haja mais estudos para evidenciar essa hipótese essa revisão servira como base bibliográficas para desenvolvimento de outras pesquisas científicas.

Agradecimento

Agradecimento ao CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela bolsa e incentivos para realização dessa pesquisa e ao Departamento de Farmácia e NEPNF- Grupo de Pesquisa em Produtos Naturais e Farmacotécnica

Referências

1. Young-Fadok, Tonia M. "Diverticulitis". Organizado por Caren G. Solomon. *New England Journal of Medicine* 379, nº 17 (25 de outubro de 2018): 1635–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1800468>.
2. Tursi, Antonio, Carmelo Scarpignato, Lisa L. Strate, Angel Lanas, Wolfgang Kruis, Adi Lahat, e Silvio Danese. "Colonic Diverticular Disease". *Nature Reviews Disease Primers* 6, nº 1 (26 de março de 2020): 20. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0153-5>.
3. De Vadder, Filipe, et al. "Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115.25 (2018): 6458-6463.
4. Ercole, Flávia Falci, Laís Samara de Melo, and Carla Lúcia Goulart Constant Alcoforado. "Revisão integrativa versus revisão sistemática." *Revista Mineira de Enfermagem* 18.1 (2014): 9-12.
5. Štrac, Dubravka Švob, Nela Pivac, and Dorotea Mück-Šeler. "The serotonergic system and cognitive function." *Translational neuroscience* 7.1 (2016): 35-49.

6. Rao, Meenakshi, and Michael D. Gershon. "Enteric nervous system development: what could possibly go wrong?." *Nature Reviews Neuroscience* 19.9 (2018): 552-565.
7. Fung, Candice, and Pieter Vanden Berghe. "Functional circuits and signal processing in the enteric nervous system." *Cellular and Molecular Life Sciences* 77.22 (2020): 4505-4522.
8. Tursi, A., A. Papa, and Silvio Danese. "the pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 42.6 (2015): 664-684.
9. Cheuczuk, Emanuelle Cristine, et al. "A Dietoterapia Como Tratamento Fundamental Para Diverticulite." *Biológicas & Saúde* 6.22 (2016).
10. Erland, Lauren AE, Christina E. Turi, and Praveen K. Saxena. "Serotonin: An ancient molecule and an important regulator of plant processes." *Biotechnology Advances* 34.8 (2016): 1347-1361.
11. Herr, Nadine, Christoph Bode, and Daniel Duerschmied. "The effects of serotonin in immune cells." *Frontiers in cardiovascular medicine* 4 (2017): 48.
12. Thanacoody, Ruben. "Serotonin syndrome." *Medicine* 44.2 (2016): 95-96.
13. Vedovato, Kleber, et al. "O eixo intestino-cérebro e o papel da serotonina." *Arq. Ciênc. Saúde Unipar* 18.1 (2014): 33-42.
14. Natale, G., et al. "The nature of catecholamine-containing neurons in the enteric nervous system in relationship with organogenesis, normal human anatomy and neurodegeneration." *Arch. Ital. Biol* 155 (2017): 118-130.
15. de Oliveira, Jefferson Alvim, et al. "5-HT_{3A} serotonin receptor in the gastrointestinal tract: the link between immune system and enteric nervous system in the digestive form of Chagas disease." *Parasitology research* 118.4 (2019): 1325-1329.
16. Strate, Lisa L., and Arden M. Morris. "Epidemiology, pathophysiology, and treatment of diverticulitis." *Gastroenterology* 156.5 (2019): 1282-1298.
17. Connelly, Tara M., et al. "Surgical diverticulitis is not associated with defects in the expression of wound healing genes." *International journal of colorectal disease* 30.9 (2015): 1247-1254.
18. Jeyarajah, S., et al. "A clinicopathological study of serotonin of sigmoid colon mucosa in association with chronic symptoms in uncomplicated diverticulosis." *International journal of colorectal disease* 27.12 (2012): 1597-1605.
19. Tursi, Antonio. "Prucalopride for the treatment of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon." *Journal of Clinical Gastroenterology* 50.4 (2016): 351.

20. Banerjee, S., et al. "Increased presence of serotonin-producing cells in colons with diverticular disease may indicate involvement in the pathophysiology of the condition." *International journal of colorectal disease* 22.6 (2007): 643-649.
21. Wedel, Thilo, et al. "Morphologic basis for developing diverticular disease, diverticulitis, and diverticular bleeding." *Visceral Medicine* 31.2 (2015): 76-82.
22. Costedio, Meagan M., et al. "Serotonin signaling in diverticular disease." *Journal of Gastrointestinal Surgery* 12.8 (2008): 1439-1445.
23. Koopman, Nienke, et al. "The multifaceted role of serotonin in intestinal homeostasis." *International Journal of Molecular Sciences* 22.17 (2021): 9487.
24. LOGIN, C. S. Saúde e desenvolvimento intestinal—a importância do “segundo cérebro”. Disponível em: <https://www.3tres3.com.br/guia333/empresas/nutria/posts/5266>). Acesso 12 de ago de 2022.
25. Yoo, Bryan B., and Sarkis K. Mazmanian. "The enteric network: interactions between the immune and nervous systems of the gut." *Immunity* 46.6 (2017): 910-926.
26. Andreis, Davide Tommaso, and Mervyn Singer. "Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum." *Intensive care medicine* 42.9 (2016): 1387-1397.
27. Xue, Rufeng, et al. "Peripheral dopamine controlled by gut microbes inhibits invariant natural killer T cell-mediated hepatitis." *Frontiers in immunology* (2018): 2398.
28. Cox, M. A., et al. "Beyond neurotransmission: acetylcholine in immunity and inflammation." *Journal of internal medicine* 287.2 (2020): 120-133.
29. Rueda Ruzafa, Lola, José Luis Cedillo, and Arik J. Hone. "Nicotinic acetylcholine receptor involvement in inflammatory bowel disease and interactions with gut microbiota." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18.3 (2021): 1189.
30. Sallet (2021). Por que o intestino é considerado o segundo cérebro? Disponível em: <https://www.sallet.com.br/por-que-o-intestino-e-considerado-o-segundo-cerebro/>. Acesso em 21 de ago. 2022
31. Hansen, M. Berner, and A-B. Witte. "The role of serotonin in intestinal luminal sensing and secretion." *Acta physiologica* 193.4 (2008): 311-323.
32. MITTAL, R. et al. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut–Brain Axis. *J. Cell. Physiol.*, Philadelphia, v. 232, n. 9, p. 2359-2372, 2017.