

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Síndrome do Intestino Irritável – uma revisão atual

Camila Coelho de Miranda

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade
de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof. Dr. João Paulo Fabi

São Paulo

2023

SUMÁRIO

	Pág
LISTA DE ABREVIATURAS	4
RESUMO.....	5
1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVO(S)	8
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	8
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	9
4.1 Definições.....	9
4.2 Critérios de diagnóstico e manifestações clínicas	11
4.2.1 Desafios encontrados durante o diagnóstico de SII.....	13
4.3 Epidemiologia e fatores de risco	14
4.4 Fisiopatologia.....	15
4.4.1 Eixo Intestino-Cérebro	16
4.4.1.1 Sistema serotoninérgico	17
4.4.2 Microbiota intestinal	18
4.4.2.1 Biofilmes mucosos e ácidos biliares	19
4.4.2.2 Microbiota intestinal e a relação com hipersensibilidade visceral e permeabilidade intestinal	21
4.4.3 Fatores genéticos	23
4.5 Tratamento.....	25
4.5.1 Dieta e estilo de vida	25
4.5.1.1 Dieta <i>low</i> FODMAP	25
4.5.2 Terapia psicológica.....	27
4.5.3 Prebióticos e probióticos	27
4.5.4 Tratamento farmacológico para dor abdominal.....	28
4.5.4.1 Antiespasmódicos.....	28

4.5.4.2 Antidepressivos tricíclicos e serotoninérgicos.....	29
4.5.5 Tratamento farmacológico para SII-C	30
4.5.5.1 Laxativos	30
4.5.5.2 Agonista de guanilato ciclase-C.....	30
4.5.6 Tratamento farmacológico para SII-D	31
4.5.6.1 Antidiarreicos	31
4.5.6.2 Antibióticos	31
4.5.6.3 Sequestrantes de ácidos biliares.....	32
4.5.6.4 Antagonistas do receptor 5-HT ₃ de serotonina	32
6. CONCLUSÕES.....	33
7. REFERÊNCIAS.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
ADTs	Antidepressivos Tricíclicos
CC	Constipação Crônica
DG	Doenças Gastrointestinais
DIIs	Doenças Inflamatórias Intestinais
FDA	Food and Drug Administration
FODMAPs	Oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis
GC-C	Guanilato Ciclase-C
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
miRNA	micro-RNA
PEG	Polietilenoglicol
PRR	Receptores de reconhecimento de padrões
SII	Síndrome do Intestino Irritável
SII-C	SII com constipação
SII-D	SII com diarreia
SII-PI	SII pós infecciosa
SII-U	SII com hábitos intestinais mistos
SNC	Sistema Nervoso Central
TGI	Trato Gastrointestinal
TLRs	Receptores Toll-Like

RESUMO

COELHO DE MIRANDA, C. **Síndrome do Intestino Irritável – uma revisão atual**. 2023. no. 41p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Palavras-chave: Síndrome do Intestino Irritável; SII; diagnóstico; tratamento; fisiopatologia

A Síndrome do Intestino Irritável (SII) é um distúrbio gastrointestinal crônico e debilitante, que afeta 9 a 23% da população em geral e é caracterizado, principalmente, pela presença de dor abdominal e alterações nos hábitos gastrointestinais. A patogênese exata da SII ainda não é completamente definida, contudo, fatores genéticos, distúrbios do eixo cérebro-intestino, alterações na microbiota intestinal, hábitos alimentares e estilo de vida estão intimamente relacionados à sintomatologia do paciente. Além disso, o manejo clínico de pacientes com SII é desafiador, pois, uma vez que não há um parâmetro específico para a detecção desta condição, o diagnóstico depende da identificação dos principais sintomas do paciente e da exclusão de outras condições. Atualmente, existem muitas abordagens terapêuticas disponíveis para o tratamento dos pacientes, que consiste tanto em terapias farmacológica, quanto não farmacológica, como dieta e alterações no estilo de vida do paciente. Sendo assim, tendo em vista o atual cenário de compreensão da SII e os principais desafios ainda existentes quanto ao diagnóstico e patogênese, a revisão e discussão de dados bibliográficos recentes é extremamente importante para avanço no entendimento da SII.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome do Intestino Irritável (SII) é uma condição crônica e idiopática, caracterizada por dor, desconforto abdominal crônico e recorrente e hábitos intestinais alterados. A SII é uma condição relativamente comum, que afeta 9-23% da população geral, atingindo majoritariamente o sexo feminino (80% da incidência), com impacto considerável na qualidade de vida do paciente (ADRIANI et al., 2018). Estima-se que a SII esteja presente em cerca de 10% a 15% das crianças em transição para a adolescência e adolescentes (SANDHU; PAUL, 2014).

A fisiopatologia da SII ainda não é totalmente compreendida, mas é bem estabelecido a existência de uma comunicação desordenada entre o intestino e o cérebro, levando a distúrbios de motilidade, hipersensibilidade visceral e processamento alterado pelo Sistema Nervoso Central (SNC). Outros mecanismos atuantes podem também incluir associações genéticas, alterações na microbiota gastrointestinal e distúrbios nas funções mucosas e imunológicas (FORD et al., 2020).

Além disso, o estresse psicológico é um fator importante para o desenvolvimento da SII, uma vez que as alterações nas vias neuroendócrinas induzidas pelo estresse atuam no eixo intestino-cérebro e eixo microbiota-intestino-cérebro, ocasionando sintomas ou piora do quadro da SII (QIN et al., 2014).

A abordagem médica para a investigação, quando há suspeitas de SII, e posterior diagnóstico, varia entre os profissionais da saúde. A falta de padronização e diretrizes decorre das incertezas de um diagnóstico preciso, sendo considerado por muitos um diagnóstico puramente de exclusão (BLACK; FORD, 2020). Dessa forma, aos primeiros sinais e sintomas gastrointestinais crônicos, grande parte dos médicos solicitam diversos exames para a investigação de doenças do Trato Gastrointestinal (TGI), como Colite Ulcerativa, Doença de Crohn, Doença Celíaca e outras, e na ausência de qualquer diagnóstico clínico de tais doenças, tem-se a suspeita de SII (LACY et al., 2021).

A abordagem terapêutica da SII pode consistir tanto em terapias farmacológicas como não farmacológicas, sendo baseada na sintomatologia prevalente do paciente. Como alternativas não farmacológicas, as modificações no estilo de vida como redução do estresse, aumento da atividade física e melhora nos hábitos alimentares parecem ser úteis no manejo dos sintomas gastrointestinais da SII (ADRIANI et al., 2018). Além disso, uma das dietas amplamente utilizadas como tratamento da SII baseia-se na redução ou exclusão do consumo de oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis (FODMAPs), uma vez que, de forma geral, a exclusão de alimentos ricos em FODMAPs pode levar a atenuação dos sintomas (BLACK; FORD, 2020).

Para pacientes não responsivos ao manejo não farmacológico, a farmacoterapia torna-se uma opção. A escolha do tratamento farmacológico baseia-se no sintoma predominante do paciente (BONETTO et al., 2021). Laxativos e antidiarreicos são utilizados para tratar constipação e diarreia, respectivamente, mas têm pouco efeito sobre a dor abdominal. Para tratar a dor abdominal, podem ser atribuídos antiespasmódicos. Além disso, baixas doses de neuromoduladores podem ajudar no controle dos sintomas gastrointestinais, mas também são propensos a efeitos adversos mais graves, restringindo seu uso generalizado (MASUY; PANNEMANS; TACK, 2020).

Tratando-se da SII, outro ponto importante a ser ressaltado é o estigma associado à síndrome e seu impacto no atendimento ao paciente e nos seus resultados clínicos. Infelizmente, a SII é uma condição com diversas características que aumentam a probabilidade de estigmatização. Estas incluem sua etiologia pouco esclarecida e a crença errônea de que é uma doença puramente psicossomática (HEARN; WHORWELL; VASANT, 2020). Além disso, intercorrências intestinais são consideradas tabu por muitas pessoas, e pacientes com SII são vulneráveis à estigmatização de familiares e colegas de trabalho por conta de seus hábitos intestinais imprevisíveis e receio de incontinência. Ainda, tendo em vista o estigma criado, muitos profissionais da saúde relatam frustrações com o tratamento de pacientes com SII (HEARN; WHORWELL; VASANT, 2020).

Dado o exposto, e considerando que a SII é um distúrbio crônico gastrointestinal que afeta de forma expressiva a qualidade de vida de muitos pacientes, o estudo da patogênese e de fatores que alteram e influenciam o desenvolvimento clínico do paciente é fundamental. Além disso, uma vez que o diagnóstico e tratamento da SII ainda são fatores que causam frustrações tanto aos pacientes quanto aos profissionais da saúde, é essencial que esta condição seja cada vez mais abordada e divulgada. Assim, este trabalho propõe uma revisão dos dados epidemiológicos e fisiopatológicos, e informações referentes ao diagnóstico e tratamento da SII, visando construir um panorama geral, incluindo também uma visão crítica sobre as dificuldades encontradas pelos profissionais da saúde e pacientes durante o processo para a melhora clínica dos pacientes.

2. OBJETIVO(S)

O objetivo do presente trabalho de conclusão de curso foi revisar dados epidemiológicos e fisiopatológicos da Síndrome do Intestino Irritável. A revisão buscou compreender os fatores importantes no desenvolvimento da SII, as abordagens clínicas atuais para o diagnóstico e tratamento, além de evidenciar os principais desafios encontrados pelos profissionais da saúde e pelos pacientes durante sua jornada clínica.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho tem caráter de revisão bibliográfica. O levantamento científico foi realizado em bancos de dados, como: PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), EMBASE, SciFinder, Web of Science, Google Scholar e outros que vieram a apresentar dados relevantes.

Foram coletados 65 trabalhos publicados nos últimos 20 anos (2003 a 2023), sendo a maioria revisões de literatura e meta-análises. Além disso, dentre os materiais coletados foram utilizados *Clinical Guidelines* e bulas oficiais de medicamentos. As buscas dos dados foram realizadas utilizando as seguintes

palavras chaves e suas associações: “*Irritable Bowel Syndrome*”, “*Irritable Bowel Syndrome review*”; “*IBS*”; “*IBS Clinical review*”; “*IBS Epidemiology*”; “*IBS Pathophysiology*”; “*IBS Treatment*”; “*IBS Diagnosis*”; “*IBS Microbiota*”; “*IBS Clinical Management*”. Também foram utilizadas as palavras chaves em português e espanhol. Materiais referenciados em artigos selecionados e artigos relevantes publicados antes de 2003, que se apresentaram importantes para a elaboração do presente trabalho, foram utilizados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Definições

A SII é um distúrbio gastrointestinal funcional crônico que apresenta um impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes (FORD et al., 2020). A SII é caracterizada pela presença de dor abdominal recorrente, associada a alterações do hábito intestinal, seja em forma de constipação ou diarreia, ou uma combinação de ambas (MEARIN et al., 2016), além de inchaço e distensão abdominal. Apesar de ser uma condição comum, afetando 9-23% da população geral, sua fisiopatologia ainda não é muito bem compreendida. Além disso, mesmo que sua prevalência seja relativamente elevada, a SII continua a ser um importante desafio médico, em termos de diagnóstico clínico e estratégias terapêuticas (ADRIANI et al., 2018).

Devido ao avanço científico geral das últimas décadas, a compreensão acerca da SII passou por uma rápida evolução. Apesar de parecer um distúrbio novo no cenário da saúde, a síndrome foi reconhecida há mais de 150 anos (SAHA, 2014). Em 1849, Cumming afirmou: “Os intestinos, na mesma pessoa, ora estão constipados, ora relaxados. Como uma doença tem dois sintomas tão distintos em uma mesma pessoa, que eu não posso explicar”. Ao longo de muitos anos, os sintomas de SII eram descritos em diferentes termos, como colite mucosa, colite espástica, cólon irritável, dentre outros (HORWITZ; FISHER, 2001). Contudo, nos últimos 20 anos, impulsionada por uma grande opinião de especialistas baseada em estudos científicos, o entendimento e a definição de

SII evoluiu, sendo diferenciada de doenças orgânicas, como a Colite Ulcerativa e a Doença de Crohn, por exemplo (SAHA, 2014).

A SII possui classificações, a depender da sintomatologia dos pacientes. Segundo os critérios de Roma III e de acordo com as características das fezes dos pacientes, é possível classificar a SII em quatro subgrupos, que variam dependendo da predominância de sintomas de diarreia e/ou constipação (LONGSTRETH et al., 2006). Segundo Quigley et al. (2009), os subgrupos são: SII com constipação, ou SII-C (fezes duras em >25% das defecações e fezes moles em <25%, sendo mais comum entre homens), SII com diarreia, ou SII-D (fezes moles em >25% das defecações e fezes duras em <25%, sendo mais comum entre mulheres), SII com hábitos intestinais mistos ou padrões cíclicos, ou SII-M (fezes duras e moles em >25% das defecações) e, por fim, SII-U, quando não há evidência de nenhum dos sintomas anteriores. Ainda, no âmbito clínico, são utilizadas outras subclassificações, baseando-se em sintomas como disfunção intestinal, dor e inchaço, fatores desencadeantes, como SII pós-infecciosa ou SII-PI, induzida por alimentos ou relacionada ao estresse (Figura 1). É importante destacar que, frequentemente, os pacientes transitam entre os subgrupos, e, além disso, é recorrente a interpretação equivocada dos sintomas de diarreia e constipação, uma vez que depende do entendimento pessoal dos pacientes quanto aos sintomas (QUIGLEY et al., 2009). De forma geral, esta classificação é uma alternativa útil para a tomada de decisão do profissional da saúde durante a escolha do manejo terapêutico, visto que, a partir da identificação da predominância de um dos sintomas, é possível buscar por alternativas terapêuticas e nutricionais específicas para melhora clínica do paciente.

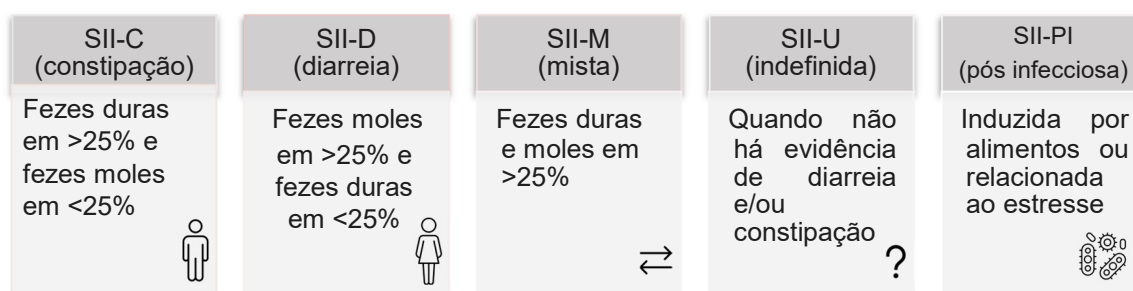


Figura 1: Classificação de SII de acordo com os sintomas de diarreia e/ou constipação, a partir dos critérios de Roma III.

4.2 Critérios de diagnóstico e manifestações clínicas

Tendo em vista que não há um marcador biológico específico que possa identificar pacientes com a SII, o diagnóstico é baseado na identificação das características dos sintomas dos pacientes e na exclusão de doenças orgânicas como Colite Ulcerativa, Doença de Crohn, Doença Celíaca, dentre outras (SAHA, 2014). Como uma forma de simplificar e padronizar o diagnóstico de SII, foram desenvolvidos alguns critérios baseados nos sintomas, sendo os critérios Manning e Roma os mais conhecidos e utilizados. O critério Manning foi publicado em 1976 e representou um grande avanço na luta para o diagnóstico de SII, contudo, apresentava algumas limitações que o tornava pouco preciso. A partir das informações previamente desenvolvidas pelo critério Manning, o *Working Committee for the XIII International Congress of Gastroenterology* criou, em 1988, o critério de Roma, o qual foi desenvolvido e refinado através do consenso de especialistas e da revisão das evidências disponíveis (CASH; CHEY, 2005). Dessa forma, desde 1989, uma sequência de quatro versões de critérios para diagnóstico de SII foram publicadas, sendo elas Roma I, II, III e IV (CAMILLERI, 2020).

A principal iniciativa do critério Roma II foi separar a SII de condições que eram funcionais, como distensão abdominal, constipação funcional e diarreia funcional. Desta forma, para o critério Roma II, estabeleceu-se que o paciente deve apresentar dor ou desconforto abdominal por pelo menos 12 semanas, de maneira não consecutiva, durante os últimos 12 meses, caracterizado por alívio da dor após defecação, associação com mudança na frequência das fezes ou associação com uma alteração na consistência das fezes. Por outro lado, o critério Roma III categorizou a SII com base nas características das fezes predominantes, isto é, em SII-C (constipação), SII-D (diarreia) e SII-M (mista) (CAMILLERI, 2020). Por fim, o critério de Roma IV, publicado em 2016, deu ênfase à dor abdominal, diferenciando a dor de desconforto e adicionando informações mais específicas acerca de frequência da dor. Ainda, para o critério

de Roma IV, a dor abdominal deve ser recorrente, experienciada pelo menos 1 vez por semana, nos últimos 3 meses e associada a um ou mais dos seguintes critérios: relacionado à defecação ou mudança na frequência e/ou forma das fezes (LACY et al., 2021). Este novo critério reduziu, pela metade, a prevalência de SII, com o diagnóstico de muitos pacientes sendo reclassificados de SII para outros distúrbios funcionais intestinais (CAMILLERI, 2020) (Figura 2).

É importante ressaltar que o entendimento desses critérios é fundamental tanto para o processo de diagnóstico do paciente, como para a coleta de dados relevantes sobre a SII, visto que muitos estudos epidemiológicos e fisiopatológicos utilizam de dados coletados a partir destes critérios para fornecer análises significativas e pertinentes à SII.

Dado o exposto, a avaliação clínica de pacientes com SII requer uma combinação de critérios diagnósticos e realização de exames complementares. Atualmente, muitos profissionais da saúde avaliam os critérios de diagnósticos preenchidos pelos pacientes e, a depender das informações obtidas, a necessidade de exames diagnósticos pode ser mínima. De forma geral, algumas abordagens clínicas durante o primeiro contato com o paciente incluem a avaliação de possível presença de Doença Inflamatória Intestinal (DII) e da necessidade ou não de realização de exames para o diagnóstico (MEARIN et al., 2016). Assim, os profissionais da saúde avaliam a história clínica do paciente, que inclui a coleta de informações sobre dieta, anamnese farmacológica, revisão psicossocial e análise de sinais de DII, como início de sintomas com mais de 50 anos, sangue em fezes, perda de peso, histórico familiar de câncer de cólon, DIIs ou doença celíaca. Caso o paciente apresente sintomas típicos de SII e nenhum sinal de DII, pode ser solicitado hemograma completo do paciente para a exclusão de anemia ou leucocitose (ADRIANI et al., 2018).

Dados literários recentes verificaram que um subconjunto de pacientes com suspeita de SII-D possui colite microscópica (CHEY; KURLANDER; ESWARAN, 2015). Desta forma, em casos de pacientes com SII em que o sintoma predominante for diarreia aquosa, recomenda-se a realização de colonoscopia com múltiplas biópsias para descartar o diagnóstico de colite microscópica. Além disso, apesar de não ser recomendada de forma frequente, a colonoscopia também deve ser solicitada para pacientes com histórico familiar

de câncer colorretal ou que tenham início dos sintomas após 50 anos de idade (ADRIANI et al., 2018).

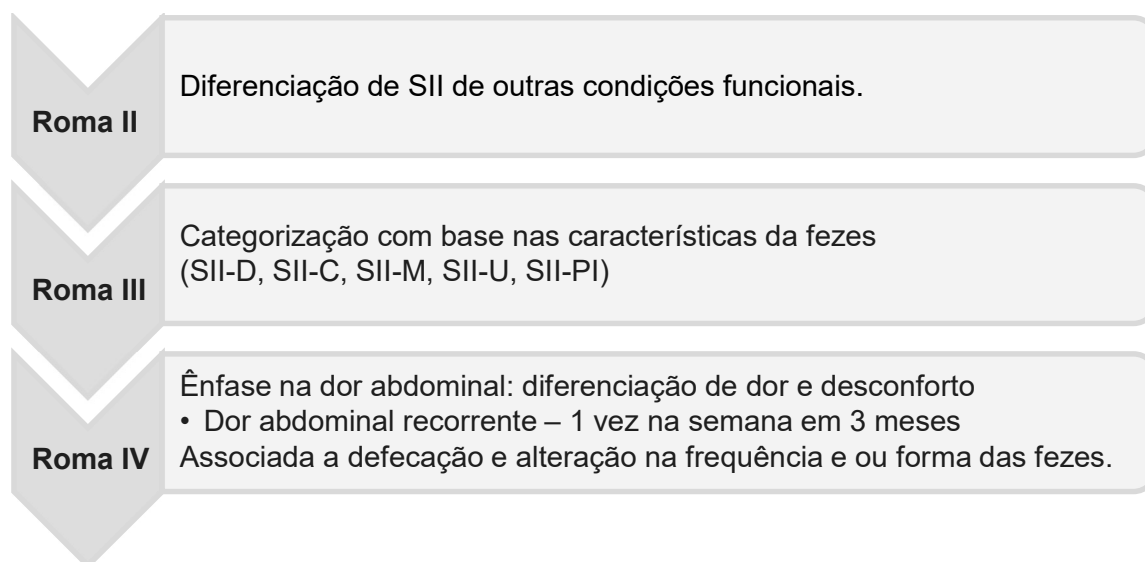


Figura 2: Evolução dos critérios de diagnóstico de Roma.

4.2.1 Desafios encontrados durante o diagnóstico de SII

Apesar do recente avanço científico no âmbito de compreensão da SII e dos esforços para a padronização dos critérios de diagnóstico, muitos profissionais da saúde ainda consideram desafiador o diagnóstico de SII e a diferenciação entre distúrbios funcionais (ANDRESEN et al., 2015). Andresen et al. (2015), para compreender melhor a decisão diagnóstica de SII, realizaram um estudo sobre como os médicos diagnosticam e gerenciam seus pacientes. O objetivo do estudo foi avaliar as crenças dos médicos sobre a SII ser um diagnóstico puramente de exclusão, a abordagem clínica utilizada, o nível de conhecimento dos critérios diagnósticos e o uso de diretrizes globais. De forma geral, os resultados do estudo destacaram que muitos médicos possuem uma dificuldade significativa em diagnosticar doenças funcionais, se comparado à DII, além de considerarem desafiador a diferenciação de SII-C e Constipação Crônica (CC). Além disso, uma parcela significativa dos médicos não especialistas em doenças gastrointestinais não conseguiu fornecer um diagnóstico aos pacientes, mesmo com a utilização das informações disponíveis,

evidenciando que, parte dos profissionais não se sentem habilitados e seguros durante o diagnóstico. Por fim, parcela considerável dos médicos considera a SII como um diagnóstico unicamente de exclusão (ANDRESEN et al., 2015).

Utilizar o critério de exclusão de doenças gastrointestinais orgânicas para o diagnóstico de SII é uma preocupação legítima em torno da possibilidade de um diagnóstico incorreto. Entretanto, esta abordagem contribui para uma situação onerosa aos pacientes, que, em grande parte, estão sujeitos à realização de exames de alto custo. Segundo Goldstein e Cash (2021), apenas nos Estados Unidos, anualmente, os gastos por paciente devido à SII variam de 742 a 7.547 dólares (GOLDSTEIN; CASH, 2021). Esta questão evidencia, mais uma vez, a importância da compreensão e utilização dos critérios de diagnósticos e da avaliação clínica adequada dos pacientes pelos profissionais da saúde, para que seja possível reduzir a necessidade de exames de exclusão e obter o diagnóstico de SII de forma precisa.

4.3 Epidemiologia e fatores de risco

A prevalência global de SII apresenta uma ampla variação de 9 a 23%, e depende de parâmetros como sexo, idade, país avaliado e critérios de diagnósticos utilizados, além de aspectos psicossociais, biológicos e ambientais (QUIGLEY et al., 2009). De acordo com Lovell e Ford (2012), em estudo de revisão e meta-análise, a prevalência populacional da SII na América do Norte é de aproximadamente 12%, sendo ainda mais prevalente na América do Sul (21%) e menos prevalente no Sudeste Asiático (7%). Segundo Ford et al. (2020), estudos sistemáticos apontam que a prevalência de SII é significativamente maior em mulheres do que em homens, e menor em indivíduos com 50 anos ou mais. Outros fatores de risco para o desenvolvimento de SII são exposições a antibióticos, fatores psicológicos que antecedem o início dos sintomas e doenças provocadas por infecções gastrointestinais (FORD et al., 2020).

Os resultados obtidos por OKA et al. (2020), em estudo para determinação da prevalência global de SII, mostraram que os dados de prevalência de SII podem variar muito, a depender do critério utilizado na análise dos sintomas dos

pacientes. Para este estudo, foram considerados os critérios Roma III e IV. Considerou-se o critério Roma III para os dados obtidos entre 2006 e 2019, enquanto o critério Roma IV foi utilizado para o período entre 2016 e 2019. Apesar da aplicação das mesmas metodologias para a obtenção dos dados, a prevalência variou amplamente entre os países, com resultados entre <1% a >25%. O estudo elaborado a partir do critério Roma III, o qual consolidou 53 estudos realizados em 38 países, abrangendo 395.385 participantes, teve como resultado uma prevalência global de 9,2%. Neste critério, quando avaliado a prevalência de SII de acordo com o padrão fecal, a SII-M foi a mais prevalente. Considerando o critério Roma IV, seis estudos foram realizados em 34 países, abrangendo um total de 82.476 participantes, e o resultado de prevalência obtido foi de 3,8%. Diferentemente do resultado encontrado utilizando o critério Roma III, o subtipo SII-D apresentou maior prevalência. Apesar das divergências nos resultados, ambos os estudos apresentaram resultados de prevalência de SII significativamente maiores em participantes mulheres em comparação a homens (OKA et al., 2020).

De forma geral, esta ampla divergência de resultados de prevalência global pode estar relacionada a diversos fatores, uma vez que o relato de sintomas de SII é amplamente influenciado por crenças culturais, diferenças étnicas e ambientais. Além disso, tendo em vista que cada estudo englobou períodos distintos, as mudanças no entendimento e nas definições de SII podem ter influenciado diretamente nas informações obtidas.

4.4 Fisiopatologia

Embora a SII seja tradicionalmente considerada um distúrbio sem explicação patológica definida, atualmente há muitas evidências que divergem desta informação. Muitas comorbidades estão associadas à SII, incluindo dor somática, síndromes e outros distúrbios gastrointestinais, como doença do refluxo, além de transtornos psiquiátricos, levantando possibilidades de patogênese (CHEY; KURLANDER; ESWARAN, 2015). Desta forma, para tentar compreender a patogênese da SII é necessário que vários mecanismos sejam

explorados, incluindo distúrbios do eixo intestino-cérebro, fatores genéticos, dieta, infecções e distúrbios na microbiota intestinal, inflamação da mucosa, permeabilidade intestinal alterada, dentre outras condições.

4.4.1 Eixo Intestino-Cérebro

O eixo intestino-cérebro está relacionado à sinalização bioquímica que ocorre entre o SNC e o TGI e pode ser a chave para a explicação da patogênese da SII, uma vez que diversas fontes de evidências, incluindo estudos epidemiológicos, sugerem que fatores psicossomáticos podem influenciar na persistência e severidade dos sintomas da SII (HOLTMANN; FORD; TALLEY, 2016). Patel et al. (2015) realizaram a coleta de dados demográficos e de sintomas gastrointestinais de 4.224 participantes adultos, através do questionário de sintomas pelo critério Roma III e da coleta de dados de somatização, através de questionário de saúde do paciente. Após a coleta dos dados, observou-se que 840 pacientes preencheram os critérios de Roma III para SII, enquanto 2.137 da população controle apenas apresentavam sintomas gastrointestinais. A partir dos dados coletados, constatou-se que os números de sintomas somáticos foram maiores em pacientes com SII, se comparado à população controle. Além disso, os níveis de somatização foram prevalentes em pacientes com SII-M em comparação com SII-C ou SII-D (PATEL et al., 2015). Estas observações levaram a conceituar a SII como um distúrbio primário da função do eixo cérebro-intestino, sugerindo que intestino e cérebro interagem bidireccionalmente.

Evidências epidemiológicas emergentes sugerem que, em muitos casos, sintomas de transtornos psíquicos se desenvolvem posteriormente ao surgimento de sintomas gastrointestinais (HOLTMANN; FORD; TALLEY, 2016). Koloski et. al (2016), a fim de compreender melhor a interação bidireccional entre intestino e cérebro em pacientes com SII, realizaram estudo durante 1 ano, contando com a participação de 2.885 pacientes. O estudo consistiu na aplicação de um questionário baseado nos sintomas do critério Roma III, como instrumento para identificação de SII, e outro questionário baseado na identificação de sintomas de depressão e ansiedade. Dentre os resultados obtidos, o estudo

apontou que aquelas pessoas que não tinham níveis elevados de ansiedade e depressão no início do estudo, e que se enquadravam nos sintomas dos critérios Roma III, relataram significativamente níveis mais elevados de ansiedade e depressão no seguimento de 1 ano, se comparado aos pacientes que já tinham ansiedade ou depressão. Isso implicaria que as vias primárias do intestino podem apresentar mecanismos que impulsionam o desenvolvimento de alterações psíquicas (KOLOSKI; JONES; TALLEY, 2016). Apesar dos resultados apontarem para esta relação bidirecional, é imprescindível atentar-se ao fato de que os sintomas relativos à SII podem causar ao paciente desgastes físicos e emocionais, que favorecem o surgimento de transtornos psicológicos.

4.4.1.1 Sistema serotoninérgico

A serotonina (5-HT) é um importante neurotransmissor e molécula de sinalização parácrina no intestino, desempenhando um papel importante na modulação da comunicação intestino-cérebro e em distúrbios GI funcionais. Cinco dos 7 tipos de receptores 5-HT (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ e 5-HT₇), são expressos no intestino e possuem uma vasta diversidade de funções biológicas, que podem influenciar diretamente na permeabilidade da mucosa intestinal, hipersensibilidade visceral, inflamação e ativação de células do sistema imunológico e motilidade intestinal (SINGH et al., 2023). Nos seres humanos, a serotonina pode ser secretada por neurônios entéricos e células enteroendócrinas, atuando no controle de movimento intestinal e sensação de dor em condições fisiológicas (CHANG et al., 2022).

Atualmente, na prática clínica, muitos medicamentos que possuem como alvo receptores 5-HT são utilizados para o tratamento de SII (OSMAN et al., 2023). Segundo Adriani et. al (2018), pacientes com SII-D e SII-C apresentam valores mais altos e mais baixos nos níveis de 5-HT plasmático, respectivamente. Além disso, concentração plasmática de 5-HT e seus efeitos nos receptores 5-HT₃ e 5-HT₄ está diretamente relacionada aos diferentes tipos de SII e na desregulação da motilidade intestinal. Desta forma, estes receptores podem ser alvos terapêuticos de agentes agonistas do receptor 5-HT₄ ou

antagonistas do receptor 5-HT₃ para retardar o trânsito GI e reduzir a sensação visceral (ADRIANI et al., 2018).

Além disso, segundo Osman et. al (2023), os efeitos da modulação do receptor 5-HT₇ pode potencialmente aumentar o limiar de dor no intestino, aliviando os sintomas de dor abdominal na SII. O receptor 5-HT₇ tem sido associado a manutenção e controle de movimentos de relaxamento do músculo liso no cólon e em outras regiões do intestino, responsáveis pela motilidade intestinal (OSMAN et al., 2023).

4.4.2 Microbiota intestinal

Nos seres humanos, a vasta e complexa microbiota intestinal é composta por cerca de 100 trilhões de microrganismos, pertencentes a centenas de diferentes espécies (SHRESTHA et al., 2022). Estes microrganismos incluem bactérias, fungos, vírus eucarióticos e bacteriófagos, e, em sua grande maioria, residem em simbiose no TGI (SINGH; LEMBO, 2021). Isto significa que, em troca de um ambiente nutritivo promovido pelo hospedeiro, os microrganismos desempenham um papel essencial aos seres humanos na manutenção da homeostase imunológica e da barreira do TGI, além de realizarem processos de fermentação de alimentos não digeridos e proteção contra patógenos (PICKARD et al., 2017). Além disso, a barreira do epitélio mucoso intestinal, fisiologicamente, fornece um ambiente propício para a colonização comensal dos microrganismos, e, uma vez que esta integridade de barreira é comprometida, seja por fatores exógenos ou endógenos, pode ocorrer uma alteração da composição da microbiota intestinal (XIAO et al., 2021).

Dentre as bactérias intestinais, os filos predominantes são *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Proteobacteria* (XIAO et al., 2021). A consistência da microbiota intestinal depende significativamente da dieta do indivíduo, dos medicamentos ingeridos e da composição dos microrganismos presentes. Quando há um desequilíbrio na proporção destes microrganismos, ocorre um fenômeno conhecido como disbiose microbiana (SHRESTHA et al., 2022). Uma infinidade de doenças, incluindo DII e distúrbios metabólicos, como diabetes tipo

II e obesidade, estão sendo associadas à disbiose intestinal (WEISS; HENNET, 2017). Alterações da microbiota intestinal também têm sido relatadas em pacientes com SII (MIN; REZAIE; PIMENTEL, 2022). Segundo uma abrangente revisão sistemática realizada por Pittayanon (2019) sobre a microbiota e sua relação com a SII, a presença elevada de microbiota potencialmente prejudicial tem sido identificada em pacientes com SII, incluindo bactérias da família das *Enterobacteriaceae* e *Lactobacillaceae* e gênero *Bacteroides*. A família das *Enterobacteriaceae* contém diversas bactérias patogênicas, como *Escherichia*, *Shigella*, *Campylobacter* e *Salmonella*. De acordo com Pittayanon (2019), uma das hipóteses desta evidência é que pacientes com SII possam ter passado por infecção intestinal prévia, que refletiram no aumento de bactérias patogênicas na microbiota. Outra hipótese levantada é uma possível mudança no ambiente intestinal dos pacientes, que resultou em uma diminuição de bactérias anaeróbicas, e o aumento da motilidade gastrointestinal poderia permitir a expansão de bactérias facultativas não exigentes, como as *Enterobacteriaceae*. Com relação à identificação dos *Lactobacillaceae*, os *Lactobacillus* são capazes de produzir ácidos orgânicos a partir da glicose ou frutose, como o ácido acético e ácido lático, que podem ser associados à dores e distensão abdominal em pacientes com SII. Ainda, segundo Pittayanon (2019), o aumento da presença de *Bacteroides* na microbiota de pacientes com SII apresentou-se prevalentemente em pacientes com SII-D. Sabe-se que cepas de *Bacteroides fragilis* podem produzir toxinas, capazes de dissolver glicoproteínas da mucosa intestinal, e consequentemente, comprometer a produção da mucosa do cólon, podendo causar dor abdominal e diarreia (PITTAYANON et al., 2019).

4.4.2.1 Biofilmes mucosos e ácidos biliares

Recentemente, identificou-se a formação de biofilmes mucosos em pacientes com SII e colite ulcerativa (XIAO et al., 2021). A formação de biofilme na mucosa intestinal é um mecanismo de crescimento das bactérias que promove a formação de uma película protetora contra interferentes externos, mantendo ainda uma troca de nutrientes entre estes microrganismos. A presença de biofilme mucoso foi avaliada em 1.426 pacientes através da coleta de biópsia

do íleo e cólon e amostras fecais. Os resultados mostraram que os biofilmes estavam presentes em 57% dos pacientes com SII, em comparação com 6% dos participantes controles. Além disso, por meio da análise de sequenciamento de RNA de ribossomo das amostras, identificou-se o crescimento excessivo de *Escherichia coli* e *Ruminococcus gnavus*. Por fim, encontrou-se um acúmulo de ácidos biliares no interior de biofilmes, levando a associação da excreção fecal de ácidos biliares a um mecanismo de diarreia (BAUMGARTNER et al., 2021). Tendo em vista que os pacientes controles apresentaram baixa prevalência de formação de biofilmes mucosos, existe uma hipótese considerável de que os biofilmes representam um estado patológico da microbiota. Desta forma, os dados apontados por Baumgartner et al. (2021) evidenciam uma expressiva relação da microbiota intestinal, bem como a formação de biofilmes mucosos, na fisiopatologia da SII.

Além disso, segundo Holtmann et. al (2016), até 20% dos pacientes que atendem aos critérios para SII-D possuem evidências de diarreia idiopática por ácidos biliares. Uma avaliação da associação entre ácidos biliares fecais e subtipos de sintomas entre pacientes com SII em comparação com controles saudáveis, revelou que o nível total de ácidos biliares fecais era maior em pacientes com SII-D e menor em SII-C (HOLTMANN; FORD; TALLEY, 2016). Em estudo realizado por Dunlop et al., (2005), pacientes com SII-D foram avaliados quanto à presença de ácidos biliares fecais e marcadores de síntese de ácidos biliares e a associação com a permeabilidade intestinal e trânsito intestinal. Um terço destes pacientes apresentaram altas concentrações de ácidos biliares fecais e aumento de permeabilidade e trânsito intestinal (DUNLOP et al., 2005). Através desta descoberta, outros estudos foram realizados para investigar a associação da microbiota intestinal e a metabolização de ácidos biliares. Duboc et. al (2012), avaliando 14 pacientes com SII-D e 18 participantes controles saudáveis, verificaram que o aumento nos ácidos biliares fecais estava associado a disbiose, uma vez que os pacientes com SII-D apresentavam aumentos significativos de *Escherichia coli* e redução de *Leptum* e *Bifidobacteria*, sugerindo que a modificação no perfil de ácidos biliares pode modular a microbiota do intestino e, consequentemente, interferir na SII (DUBOC et al., 2012).

4.4.2.2 Microbiota intestinal e a relação com hipersensibilidade visceral e permeabilidade intestinal

Estudos recentes evidenciaram que a microbiota pode regular a hipersensibilidade visceral e a percepção da dor (PUSCEDDU; GAREAU, 2018). A hipersensibilidade visceral é um termo utilizado para descrever o aumento na percepção de dor, provocada por gatilhos mecânicos no interior de órgãos como o intestino (SINGH; LEMBO, 2021). A microbiota é reconhecida pelo hospedeiro através de receptores específicos, que são expressos em células do sistema imunológico inato, como macrófagos, neutrófilos, células NK, células dendríticas e epiteliais intestinais. Além disso, padrões moleculares associados a microrganismos da microbiota ou a patógenos, como lipopolissacarídeos e peptideoglicanos, podem ser detectados por receptores de reconhecimento de padrões (PRR), como os receptores Toll-Like (TLRs) e NOD. A ativação de PRRs pode desencadear a ativação de uma cascata enzimática que leva a síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias que levam à estimulação de terminações sensoriais no TGI (PUSCEDDU; GAREAU, 2018) (Figura 3). A evidência para esta hipótese foi observada em pacientes com SII-PI, em que o aumento de mastócitos e expressão de interleucinas foram observadas no intestino grosso destes pacientes (ANAND et al., 2007). Portanto, alterações nas interações neuroimunes periféricas podem contribuir para a fisiopatologia da expressão clínica de hipersensibilidade visceral.

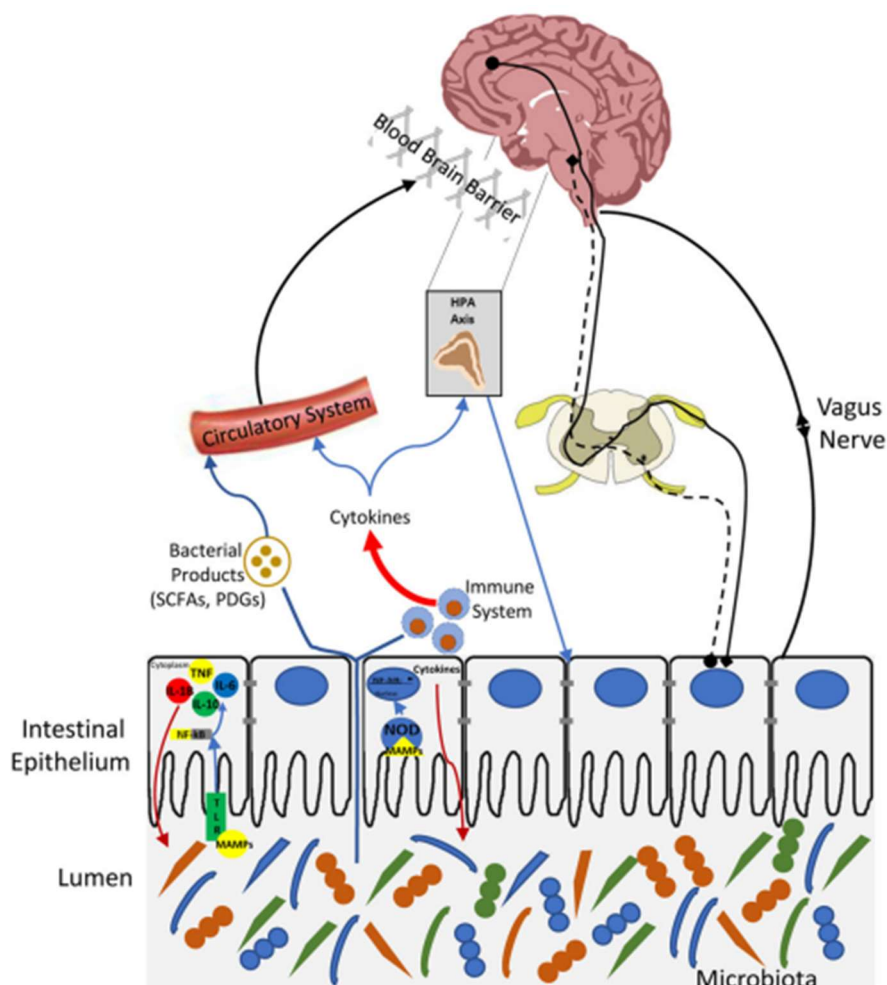


Figura 3: Relação da microbiota intestinal e hipersensibilidade intestinal. (PUSCEDDU; GAREAU, 2018)

O TGI é uma barreira semipermeável que permite a absorção de nutrientes e detecção imunológica. De acordo com Singh e Lembo (2021), a função da barreira intestinal é prejudicada em pacientes com SII-D e SII-PI, e parece estar relacionada com a gravidade dos sintomas de SII (SINGH; LEMBO, 2021). Um estudo recente demonstrou que pacientes com SII-PI, quando comparado a voluntários saudáveis, apresentaram diversidade microbiana reduzida e alta atividade proteolítica fecal, que, por sua vez, pode aumentar a permeabilidade paracelular ao diminuir a expressão de proteínas de junção celular (EDOGAWA et al., 2020). Além disso, a microbiota intestinal também pode desempenhar um papel na fisiopatologia dos sintomas de SII, induzidos pela dieta. Segundo Singh e Lembo (2021), foi demonstrado que uma dieta rica em FODMAPs pode prejudicar a barreira intestinal através da diminuição de

junções celulares no cólon. Além de interferir na atividade das proteínas das junções celulares, a microbiota também regula a produção de muco. O muco intestinal atua como barreira entre o lúmen e as células epiteliais, protegendo o epitélio celular contra patógenos. Foi relatado que algumas espécies da microbiota que degradam a mucina, como *Ruminococcus torques*, *Ruminococcus gnavus*, estão aumentados em pacientes com SII e seus níveis estão associados a gravidade dos sintomas intestinais (SINGH; LEMBO, 2021).

4.4.3 Fatores genéticos

Fatores genéticos estão diretamente relacionados à fisiopatologia da SII (HOJO; NAGAHARA, 2022). Lembo et. al (2007), em estudos da relação de gêmeos e SII, verificaram uma maior concordância da presença de SII em gêmeos monozigóticos, se comparado à gêmeos dizigóticos, sugerindo que fatores genéticos possam influenciar no desenvolvimento da SII (LEMBO et al., 2007). Apesar da evidência da possível relação entre fatores genéticos e SII, nenhum polimorfismo em genes relevantes havia sido identificado até o momento (SAITO et al., 2009). Desta forma, Saito et. al (2009), em estudo piloto, propuseram a avaliação do gene *SNC5A*, responsável pela formação dos canais de sódio, como fator envolvido na patogênese de SII. O estudo, que avaliou 49 pacientes com SII com relatos de pelo menos dor abdominal moderada ou grave, constatou que um polimorfismo (uma mutação *missense*) no gene *SCN5A* levou à perda da função dos canais de sódio de um paciente. Esta mesma mutação não foi observada em 1.500 indivíduos saudáveis. Tendo em vista que alguns canais de sódio são codificados pelo gene *SNC5A* e podem ser expressos em células intersticiais de Cajal e em músculo liso do TGI, os resultados encontrados evidenciam uma possível relação do gene com os sintomas de SII (SAITO et al., 2009).

Além disso, segundo estudo realizado por Mahurkar-Joshi et. al (2021), alterações de micro-RNA (miRNA) e da barreira intestinal são supostos fatores de risco para a SII. O estudo foi realizado a partir de 44 participantes, os quais 15 eram pacientes diagnosticados com SII-C e 14 com SII-D e 15 eram participantes de mesma idade com diagnóstico negativo para SII. Os

diagnósticos dos pacientes foram baseados no critério de Roma III e confirmado por especialistas em SII. Todos os participantes foram submetidos à biópsia do cólon sigmoide (região terminal do intestino), para a realização de estudo da diferença da expressão dos genes entre os pacientes com SII e os participantes controle. As análises dos resultados obtidos indicaram uma redução significativa de níveis de expressão dos genes miR-219-5p e miR-338-3p nos pacientes diagnosticados com SII-D e SII-C (MAHURKAR-JOSHI et al., 2021).

Atualmente, existem amplas evidências de que a alteração em miRNAs contribui de forma significativa para a patogênese de SII (MAHURKAR-JOSHI et al., 2021). Funcionalmente, a expressão reduzida de miR-219-5p foi associada à diminuição da resistência transepitelial das células epiteliais intestinais, que impactam negativamente a função de barreira intestinal destas células (HOJO; NAGAHARA, 2022). Reforçando a importância da função de barreira das células epiteliais intestinais, Camilleri et. al (2016), em estudo piloto da expressão gênica da mucosa do intestino delgado em pacientes com SII-D, verificaram que o aumento da expressão de genes de função da barreira intestinal pode estar relacionado ao aumento do transporte de íons e de secreção de líquidos ou eletrólitos (CAMILLERI et al., 2016). Além disso, ao que se refere à processos inflamatórios intestinais, dados recentes revelam que o gene miR-219-5p tem potencial de supressão da inflamação intestinal, através da inibição de Th1/Th17, por resposta imune mediadas (SHI et al., 2020).

Por outro lado, a expressão reduzida do gene miR-338-3p foi associada à hipersensibilidade visceral (HOJO; NAGAHARA, 2022). Assim, outra descoberta interessante do estudo realizado por Mahurkar-Joshi et. al (2021) foi a relação entre a expressão reduzida de miR-338-3p e a desregulação de genes da via MAPK (MAHURKAR-JOSHI et al., 2021). Estudos realizados em animais evidenciaram que as vias MAPK – proteínas-quinase específicas que respondem a estímulo extracelular e regulam várias atividades celulares – estão relacionadas à dor inflamatória e à hipersensibilidade visceral (KISS-TOTH et al., 2004), evidenciando uma possível razão da relação entre a expressão reduzida do gene miR-338-3 e o sintoma de dor abdominal da SII.

4.5 Tratamento

4.5.1 Dieta e estilo de vida

Modificações no estilo de vida como redução do estresse, aumento da atividade física e melhora dos hábitos alimentares tem se mostrado benéfico na melhora dos sintomas da SII e representam uma primeira e importante opção terapêutica ao paciente (SAHA, 2014).

De acordo com a National Institute for Health and Care Excellence (NICE), as recomendações dietéticas básicas para pacientes com SII devem ser baseadas no consumo regular de refeições, evitando pular refeições e grandes quantidades, ingestão diária de água adequada ao peso corporal do paciente, além de restrição do consumo de bebidas alcoólicas, cafeína, gorduras, fibras alimentares insolúveis (como as encontradas em grãos) e alimentos produtores de gás (RADZISZEWSKA; SMARKUSZ-ZARZECKA; OSTROWSKA, 2023). Em pacientes com SII-C uma possível opção de tratamento é o aumento da ingestão de fibra alimentar, especialmente fibras solúveis, como o *psyllium* (ADRIANI et al., 2018). O mecanismo de benefício com *psyllium* é incerto, contudo, o aumento da produção de ácidos graxos de cadeia curta, como butirato, através do tratamento com *psyllium* pode ter efeitos anti-inflamatórios na mucosa do cólon ou alterar a microbiota intestinal (CAMILLERI, 2018).

Apesar de estas serem as recomendações iniciais aos pacientes de SII, em muitos casos, os sintomas podem persistir, sendo assim recomendado a implementação da dieta *low FODMAP* (*Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols*) (RADZISZEWSKA; SMARKUSZ-ZARZECKA; OSTROWSKA, 2023).

4.5.1.1 Dieta *low FODMAP*

Atuando como um tratamento dietético de segunda linha, a dieta *low FODMAP* consiste na redução significativa ou exclusão de alimentos ricos em carboidratos de cadeia curta, como os oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis (MORCOS; DINAN; QUIGLEY, 2009).

Estes carboidratos são altamente fermentáveis e pouco absorvidos pelo cólon, contribuindo para uma alta produção de gás devido a fermentação realizada pela microbiota intestinal (ALGERA et al., 2023). Os oligossacarídeos incluem frutanos (por exemplo, trigo, cebola e alho) e galacto-oligossacarídeos (por exemplo, feijão e outras leguminosas) e são alimentos de difícil digestão pelo intestino humano e fácil fermentação pela microbiota do cólon. Os dissacarídeos, como a lactose, normalmente são restritos apenas em pacientes com deficiência ou má absorção de lactose. Por fim, os monossacarídeos incluem a glicose e os polióis, álcoois de açúcar, como o sorbitol e manitol (RADZISZEWSKA; SMARKUSZ-ZARZECKA; OSTROWSKA, 2023).

A dieta *low* FODMAP é complexa e envolve três etapas: restrição, reintrodução e personalização. Na etapa de restrição, que acontece durante 4 a 8 semanas, os pacientes recebem orientações personalizadas e detalhadas sobre alimentos alternativos com baixo teor de FODMAP. Tendo em vista a restrição de alimentos com alto teor de FODMAP, as opções aconselhadas devem ser diversificadas, equivalentes em termos nutricionais e fornecer a ingestão adequada de fibras alimentares para a consistência ideal das fezes do paciente. Após apresentar diminuição dos sintomas e melhora do quadro clínico, os alimentos FODMAP são reintroduzidos na dieta, individualmente, para a identificação da tolerância do paciente. Neste processo, os sintomas são monitorados para a identificação das quantidades toleráveis de cada alimentos pelo paciente, com o objetivo de alcançar uma dieta diversificada e nutricionalmente adequada, juntamente com o controle dos sintomas a longo prazo. Por fim, na fase de personalização o paciente é aconselhado a seguir uma dieta personalizada com base nos resultados da fase de reintrodução. (STAUDACHER; WHELAN, 2017).

Uma meta-análise recente, baseada em 12 ensaios clínicos randomizados, concluiu que a dieta *low* FODMAP é capaz de promover uma redução de dores abdominais em pacientes com SII, em comparação a outras intervenções dietéticas (BLACK; STAUDACHER; FORD, 2022). Entretanto, esta dieta deve ser aplicada de forma adequada através do acompanhamento do profissional da saúde, uma vez que pode contribuir para deficiências nutricionais

se executada incorretamente (RADZISZEWSKA; SMARKUSZ-ZARZECKA; OSTROWSKA, 2023).

4.5.2 Terapia psicológica

Sendo a SII um distúrbio gastrointestinal frequentemente associado a condições psicológicas como o estresse, as terapias comportamentais do eixo cérebro-intestino são fortemente recomendadas pela equipe de trabalho de Roma como parte do tratamento da condição (KEEFER et al., 2022). Dentre as terapias recomendadas, a hipnoterapia dirigida ao intestino, psicoterapia e terapia de relaxamento podem melhorar a dor abdominal, o padrão de vida e os sintomas psicológicos em pacientes com SII, além de reduzir os custos com cuidados de saúde (CHANG et al., 2022). Uma meta-análise conduzida por Ford et. al (2019), considerando 32 estudos separados, mostrou que a psicoterapia e a terapia hipnótica foram tratamentos eficazes para a SII (FORD et al., 2019). Desta forma, a terapias psicológicas fornecem uma alternativa no tratamento para pacientes com SII.

4.5.3 Probióticos e prebióticos

Os probióticos são microrganismos vivos não patogênicos que, quando administrados em quantidades adequadas, promovem um efeito positivo na saúde do paciente. Os produtos probióticos podem conter uma única cepa ou uma combinação de duas ou mais cepas (BONETTO et al., 2021). Por outro lado, os prebióticos são dissacarídeos ou oligossacarídeos não digeríveis, como a inulina, resistentes à degradação enzimática até chegarem ao cólon, onde são fermentados por bactérias, estimulando a geração de produtos metabólicos microbianos como ácidos graxos de cadeia curta. Dessa forma, os prebióticos são capazes de modular a composição e atividade da microbiota intestinal (MARI et al., 2020). Os probióticos e os prebióticos podem ser utilizados de forma combinada, em que os compostos prebióticos favorecem seletivamente os microrganismos probióticos de forma sinérgica (MARI et al., 2020).

Segundo Mari et. al (2020), na SII, o efeito benéfico destes compostos está relacionado a redução da inflamação intestinal de baixo grau, regulação da motilidade intestinal, modulação do metabolismo dos sais biliares e redução do número de microrganismos patogênicos. Mari et. al (2020), em revisão sistemática, verificaram diversas meta-análises de ensaios clínicos randomizados, em que, através da avaliação dos efeitos de cepas probióticas, foi identificado alívio nos sintomas relatados por pacientes com SII, em comparação com utilização de placebo (MARI et al., 2020). Além disso, NG et al. (2013), em estudo piloto, demonstraram que doses mais baixas de compostos prebióticos promovem uma melhora de sintomas globais, enquanto doses mais elevadas pioram os sintomas em pacientes com SII, evidenciando, desta forma, o papel significativo da microbiota na sintomatologia da SII (NG et al., 2013).

Em meta-análise realizada por Wen et al., (2020), os resultados encontrados evidenciaram eficácia terapêutica dos probióticos para SII-C, em termos de melhora na frequência e consistência das fezes, tempo de trânsito intestinal, distensão abdominal e flatulência. Contudo, apesar dos resultados positivos referentes ao uso de probióticos em paciente com SII-C, os autores concluíram que são necessários estudos mais aprofundados, para a determinação de espécies e cepas bacterianas ideais e quantidade de duração. Dessa forma, ressaltou-se a necessidade de mais pesquisas para entender qual o manejo ideal do uso de probióticos no tratamento de SII (WEN et al., 2020).

4.5.4 Tratamento farmacológico para dor abdominal

4.5.4.1 Antiespasmódicos

Os medicamentos antiespasmódicos, como o brometo de otilônio, diciclomina e mebeverina, são utilizados para o tratamento de SII em pacientes com sintoma predominante de dor abdominal (ADRIANI et al., 2018). De forma geral, estes medicamentos inibem a ação da acetilcolina e bloqueiam canais de cálcio no músculo liso gastrointestinal, reduzindo, desta forma, a contração do TGI e contribuindo para o alívio de dor e distúrbios intestinais (CAMILLERI, 2018).

Estudos *in vitro* de Lonium® (brometo de otilônio), medicamento amplamente indicado para o tratamento de dores e distensão abdominais decorrentes de SII, mostraram que a ação antiespasmódica do medicamento pode ocorrer por mecanismos pós-sinápticos, através do bloqueio de canais de cálcio dependentes de voltagem que medeiam a contração da musculatura lisa do TGI, e por mecanismos pré-sinápticos, por meio do controle da liberação de neurotransmissores. A ação antiespasmódica do medicamento também está relacionada à capacidade de atuar como antagonista de receptores colinérgicos, principalmente os receptores muscarínicos M3, e, além disso, pode apresentar ação analgésica por atuar como antagonista de receptores NK1 e NK2 das taquicininas, que participam da nocicepção visceral (Bula Lonium®).

4.5.4.2 Antidepressivos tricíclicos e serotoninérgicos

O uso de medicamentos antidepressivos e medicamentos direcionados ao SNC, apresentam um grande potencial de terapia aos pacientes, tendo em vista a relação existente entre o eixo intestino-cérebro e a SII e os efeitos destes medicamentos na percepção da dor, humor e motilidade intestinal (FORD et al., 2020). Segundo revisão sistemática e meta-análise realizada por Ford et. al (2014), os antidepressivos apresentam efeitos benéficos nos sintomas de SII (FORD et al., 2014).

Os Antidepressivos Tricíclicos (ADTs), como a amitriptilina e desipramina, possuem propriedades neuro moduladoras, capazes de diminuir o trânsito gastrointestinal, e, portanto, auxiliar no tratamento de pacientes com sintomas predominantes de diarreia e dor abdominal (FORD et al., 2020). Por outro lado, os medicamentos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), como a fluoxetina, paroxetina, citalopram e escitalopram, são recomendados para SII-C com predominância de dor abdominal, visto que diminuem a sensibilidade visceral. A utilização de antidepressivos para o tratamento de SII deve ser reservado para pacientes com persistências dos sintomas após outras terapias. Quando clinicamente eficaz, o tratamento deve ser prolongado por até 6 meses (MEARIN et al., 2016).

4.5.5 Tratamento farmacológico para SII-C

4.5.5.1 Laxativos

O uso de medicamentos laxativos é frequentemente indicado como tratamento de segunda linha em pacientes com SII-C, quando aumento de consumo de fibras não apresenta resultados positivos ao paciente (ADRIANI et al., 2018). Champman et.al (2013), em ensaios clínicos randomizados, verificaram que os testes clínicos com polietilenoglicol (PEG), laxante osmótico utilizado em pacientes com SII-C, mostraram melhorias na frequência e na consistência das fezes (CHAPMAN et al., 2013). Apesar de os PEGs serem seguros e bem toleráveis, poucos estudos têm demonstrado eficácia em outros sintomas da SII como dores e distensão abdominal. Desta forma, é necessário a realização de estudos mais aprofundados para avaliar a eficácia do PEG em pacientes com SII-C, nos quais a dor abdominal é um sintoma predominante (CHANG et al., 2022a). A lactulose ou sorbitol também podem aumentar a frequência das fezes, porém, muito das vezes promovem efeitos colaterais inaceitáveis, como cólicas e inchaço (TILLISCH; CHANG, 2005).

4.5.5.2 Agonista de guanilato ciclase-C

Em 2018, o uso Linzess® (linaclotida) para o tratamento de pacientes com SII-C foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA). A linaclotida é um peptídeo composto por 14 aminoácidos, responsável por estimular o receptor guanilato ciclase-C (GC-C) nos enterócitos, resultando em aumento de secreções luminiais, efeito analgésico, além de melhor trânsito intestinal e formação de fezes (CHANG et al., 2022). O guanosina-monofosfato cíclica (GMPc) produzida através do estímulo aos GC-C realizado pela linaclotida leva a diminuição da condução de neurônios nociceptivos aferentes submucoso, atenuando a dor visceral (FORD et al., 2020). Segundo Chang et al. (2022) a linaclotida apresentou melhora nos sintomas de constipação e dor abdominal em paciente SII-C em ensaios clínicos randomizados. Desta forma, este

medicamento oferece aos médicos uma nova opção de tratamento para SII-C. Contudo, uma vez que se trata de uma terapia recente, muitos estudos ainda estão sendo realizados. No Brasil o medicamento ainda não é indicado pelos profissionais da saúde, visto que ainda não possui registro aprovado pela Anvisa.

4.5.6 Tratamento farmacológico para SII-D

4.5.6.1 Antidiarreicos

Medicamentos antidiarreicos, como a Imosec® (loperamida), inibem o peristaltismo, prolongam o trânsito intestinal, reduzem o volume fecal e frequentemente são utilizados como primeira escolha em pacientes com SII-D (CHEY; KURLANDER; ESWARAN, 2015). O Imosec® é um agonista sintético do receptor μ -opióide periférico (ADRIANI et al., 2018). O mecanismo de ação deste medicamento consiste na ligação da loperamida ao receptor opiáceo da parede do intestino. Desta forma, inibe a liberação de acetilcolina e prostaglandinas, e consequentemente, reduz os movimentos peristálticos propulsivos e aumenta o tempo de trânsito intestinal (Bula Imosec®). Apesar de ser indicado para diarreia aguda inespecífica, sem caráter infeccioso e diarreias crônicas espoliativas, e atuar de forma significativa na redução da frequência das evacuações e aumento da consistência das fezes, a loperamida não apresenta muitos benefícios em relação aos sintomas globais de SII, como dor abdominal (CHANG et al., 2022). Além disso, a loperamida deve ser usado com cautela em pacientes com alternância dos sintomas de diarreia e constipação devido ao risco de constipação grave (BONETTO et al., 2021).

4.5.6.2 Antibióticos

O Xifaxan® (rifaximina) é um antibiótico recentemente aprovado pelo FDA para o tratamento de SII-D (CHANG et al., 2022). Este medicamento pertence à classe das rifamicinas, que são fármacos capazes de se ligar irreversivelmente a subunidade beta da enzima bacteriana RNA polimerase DNA-dependente e, por consequência, inibe a síntese de RNA bacteriano (Bula do Xifaxan®). Este

medicamento demonstrou ser seguro e eficaz para o tratamento de SII-D, uma vez que reduz significativamente os sintomas globais de SII, como distensão abdominal e fezes moles ou aquosas após 2 semanas de tratamento. Além disso, apresenta boa tolerabilidade, pois a incidência de eventos adversos associados ao seu uso não é superior à do placebo (ADRIANI et al., 2018). A eficácia do Xifaxan® no tratamento de SII-D pode ser explicada pelo controle do medicamento do supercrescimento bacteriano no intestino delgado dos pacientes, que em partes, pode ser responsável pelos sintomas de SII-D (FORD et al., 2020). No Brasil, o medicamento possui registro aprovado pela Anvisa para o tratamento contra bactérias intestinais em pessoas com encefalopatia hepática, não tendo aprovação para o tratamento de SII-D.

4.5.6.3 Sequestrantes de ácidos biliares

Os fármacos sequestrantes de ácidos biliares, como colestiramina, colestipol e colesevelam, são uma opção terapêutica para SII-D, principalmente em pacientes com má absorção de ácidos biliares, que, segundo Camilleri (2018), representam aproximadamente 25% dos pacientes deste grupo (CHANG et al., 2022) (CAMILLERI, 2018). Estes fármacos demonstraram melhorar a consistência das fezes e diminuir a frequência das evacuações (CAMILLERI, 2018). As principais limitações dos sequestrantes de ácidos biliares são as interações medicamentosas e o risco de constipação. Contudo, este risco pode ser evitado através da modificação adequada da dose do medicamento, iniciando com uma dose baixa e aumentando a gradativamente (CHANG et al., 2022).

4.5.6.4 Antagonistas do receptor 5-HT₃ de serotonina

Como elucidado anteriormente, a serotonina é um neurotransmissor capaz de influenciar diretamente na motilidade gastrointestinal e sensibilidade visceral. O fármaco alossetrona é um antagonista potente e seletivo dos receptores 5-HT₃ de serotonina, aprovado pelo FDA para o tratamento de pacientes mulheres com SII-D, nas quais a terapia convencional não

desempenhou melhora clínica (CHEY; KURLANDER; ESWARAN, 2015). Estudos envolvendo participantes saudáveis e pacientes com SII demonstraram que o tratamento com alossetrona apresentou efeito benéfico nos sintomas globais de SII, alteração da função intestinal e melhora na qualidade de vida dos pacientes (MAYER; BRADESI, 2003). Apesar dos efeitos positivos, o uso de alossetrona pode causar constipação, dessa forma, deve ser usado com cautela em pacientes com SII-M.

5. CONCLUSÕES

A SII é uma condição muito comum e que apresenta um impacto considerável na qualidade de vida e nos cuidados de saúde dos pacientes. Por ser uma condição ainda pouco compreendida, o diagnóstico continua a ser um desafio relevante. Entretanto, sabe-se que, atualmente, a definição e a evolução dos critérios de diagnóstico de Roma trouxeram informações imprescindíveis para o estabelecimento e padronização da conduta clínica pelo profissional da saúde. Sendo assim, a compreensão dos critérios de diagnóstico, bem como a classificação da sintomatologia prevalente do paciente, são fundamentais para que a estratégia de tratamento seja adequada às necessidades do paciente. Ainda, referente ao diagnóstico do paciente, a abordagem clínica do profissional da saúde mostra-se um fator importante para a sua definição. Por ser a SII uma condição relacionada a fatores genéticos, biológicos e ambientais, o contato com o paciente através de questionamentos acerca do histórico familiar, hábitos alimentares, estilo de vida, além da identificação das principais características e grau dos sintomas relatados pelo paciente, é fundamental para que o profissional da saúde consiga delimitar a necessidade ou não de exames complementares para a exclusão de outras condições e iniciar o tratamento adequado ao paciente.

Os resultados epidemiológicos encontrados mostraram que a prevalência global da SII apresenta grande variação, e depende de parâmetro como sexo, idade, país avaliado e, principalmente, critérios de diagnóstico utilizados para a coleta das informações. Além disso, as informações obtidas através dos relatos

dos sintomas pelos pacientes são fundamentais para o diagnóstico, entretanto, pode ser amplamente influenciado por crenças culturais, diferenças étnicas e ambientais. Por fim, as alterações na compreensão e nas definições de SII através da evolução dos critérios de diagnósticos contribuíram para a divergência encontrada nos resultados, uma vez que os estudos podem utilizar de critérios distintos para a obtenção dos resultados.

Apesar de tradicionalmente considerada uma condição de patogênese indefinida, os dados encontrados indicam uma ampla relação entre a sintomatologia da SII e fatores genéticos e alterações no eixo intestino-cérebro e na microbiota intestinal. Inicialmente, acreditava-se que a SII era diretamente influenciada por condições psicossomática. Contudo, atualmente, sabe-se que a SII e o eixo cérebro-intestino interagem de forma bidirecional, ou seja, alterações de mecanismos primariamente intestinais podem impulsionar o desenvolvimento de alterações psíquicas, tal como estas influenciam diretamente no surgimento e/ou gravidade dos sintomas dos pacientes. Ainda, quanto ao eixo intestino-cérebro, é importante destacar o papel da serotonina nos sintomas descritos pelos pacientes. Os resultados dos níveis de 5-HT plasmáticos mais altos e mais baixos em pacientes com SII-D e SII-C, respectivamente, além das evidências da influência de 5-HT na alteração de sensibilidade visceral, motilidade e trânsito intestinal, indicam uma forte relação deste neurotransmissor na sintomatologia dos pacientes. Quanto a relação da SII e microbiota intestinal, os resultados encontrados evidenciaram que, de fato, as características da microbiota, bem como sua relação com ácidos biliares e formação de biofilmes mucosos também influenciam diretamente nos aspectos dos sintomas dos paciente. Apesar das diversas evidências que buscam compreender a fisiopatologia da SII, é essencial que mais estudos aprofundados sejam realizados para que se tenha um entendimento mais claro sobre a patogênese da condição.

A abordagem terapêutica da SII pode consistir tanto em terapias farmacológicas quanto farmacológicas, reafirmando a importância de uma comunicação adequada entre o médico e o paciente para a definição de um tratamento eficaz. Alterações dos hábitos de vida do paciente, além da introdução de dietas específicas, como introdução de fibras em caso de SII-C e da implementação da dieta *low* FODMAP fazem parte de uma primeira

abordagem clínica para o tratamento da SII. Entretanto, atualmente existem muitas terapias farmacológicas, que são indicadas, principalmente, para pacientes não responsivo às alterações dietéticas e de estilo de vida. Apesar de atuarem apenas no controle dos sintomas prevalentes, os tratamentos farmacológicos representam uma opção segura e eficaz aos pacientes.

6. REFERÊNCIAS

ADRIANI, A. et al. Irritable bowel syndrome: The clinical approach. **Panminerva Médica**, v. 60, n. 4, p. 213–222, 1 dez. 2018.

ALGERA, J. et al. Managing pain in irritable bowel syndrome: current perspectives and best practice. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, p. 1–11, 8 ago. 2023.

ANAND, P. et al. Peripheral and central mechanisms of visceral sensitization in man. **Neurogastroenterol Motil**, p. 29–46, 19 jan. 2007.

ANDRESEN, V. et al. An exploration of the barriers to the confident diagnosis of irritable bowel syndrome: A survey among general practitioners, gastroenterologists, and experts in five European countries. **United European Gastroenterology Journal**, v. 3, n. 1, p. 39–52, 1 fev. 2015.

BAUMGARTNER, M. et al. Mucosal Biofilms are an Endoscopic Feature of Irritable Bowel Syndrome and Ulcerative Colitis. **Gastroenterology**, v. 161, n. 4, p. 1245–1256.e20, 1 out. 2021.

BLACK, C. J.; FORD, A. C. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions, and risk factors. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 17, n. 8, p. 473–486, 1 ago. 2020.

BLACK, C. J.; STAUDACHER, H. M.; FORD, A. C. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. **Gut**, v. 71, n. 6, p. 1117–1126, jun. 2022.

BONETTO, S. et al. Recent advances in the treatment of irritable bowel syndrome. **Polish Archives of Internal Medicine**, v. 131, n. 7–8, p. 709–715, 30 ago. 2021.

Bula do Lonium® brometo de otilônio. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/373816?nomeProduto=LONIUM>. Acesso em: 21/09/2023.

Bula do Xifaxan® Rifaximina. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/1305104?nomeProduto=Xifaxan>. Acesso em: 20/09/2023.

CAMILLERI, M. et al. Pilot study of small bowel mucosal gene expression in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 311, p. 365–376, 2016.

CAMILLERI, M. Management Options for Irritable Bowel Syndrome. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 93, n. 12, p. 1858–1872, 1 dez. 2018.

CAMILLERI, M. Irritable Bowel Syndrome: Straightening the road from the Rome criteria. **Neurogastroenterology and Motility**, v. 32, n. 11, 1 nov. 2020.

CASH, B. D.; CHEY, W. D. Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 34, n. 2 SPEC. ISS., p. 205–220, jun. 2005.

CHANG, L. et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome with Constipation. **Gastroenterology**, v. 163, n. 1, p. 118–136, jul. 2022.

CHANG, W. Y. et al. 5-HT7 receptor-dependent intestinal neurite outgrowth contributes to visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. **Laboratory Investigation**, v. 102, n. 9, p. 1023–1037, 1 set. 2022.

CHAPMAN, R. W. et al. Randomized clinical trial: Macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. **American Journal of Gastroenterology**, v. 108, n. 9, p. 1508–1515, set. 2013.

CHEY, W. D.; KURLANDER, J.; ESWARAN, S. Irritable bowel syndrome: A clinical review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 313, n. 9, p. 949–958, 3 mar. 2015.

DUBOC, H. et al. Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 24, n. 6, p. 513-e247, jun. 2012.

DUNLOP, S. P. et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 3, n. 4, p. 349–357, abr. 2005.

EDOGAWA, S. et al. Serine proteases as luminal mediators of intestinal barrier dysfunction and symptom severity in IBS. **Gut**, v. 69, n. 1, p. 62–73, jan. 2020.

FORD, A. C. et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. **The American journal of gastroenterology**, v. 109, n. 9, 14 jul. 2014.

FORD, A. C. et al. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. **American Journal of Gastroenterology**, v. 114, n. 1, p. 21–39, jan. 2019.

FORD, A. C. et al. irritable bowel syndrome. **The Lancet**, v. 396, n. 10263, p. 1675–1688, 10 out. 2020.

GOLDSTEIN, R. S.; CASH, B. D. Making a Confident Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 50, n. 3, p. 547–563, 1 set. 2021.

HEARN, M.; WHORWELL, P. J.; VASANT, D. H. Stigma, and irritable bowel syndrome: a taboo subject? **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 5, n. 6, p. 607–615, jun. 2020.

HOJO, M.; NAGAHARA, A. Current perspectives on irritable bowel syndrome: a narrative review. **Journal of International Medical Research**, v. 50, n. 9, p. 1, 1 set. 2022.

HOLTMANN, G. J.; FORD, A. C.; TALLEY, N. J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. **The Lancet Gastroenterology and Hepatology**, v. 1, n. 2, p. 133–146, out. 2016.

HORWITZ, B. J.; FISHER, R. S. The Irritable Bowel Syndrome. **N Engl J Med**, v. 344, n. 24, 14 jun. 2001.

KEEFER, L. et al. A Rome Working Team Report on Brain-Gut Behavior Therapies for Disorders of Gut-Brain Interaction. **Gastroenterology**, v. 162, n. 1, p. 300–315, jan. 2022.

KISS-TOTH, E. et al. Human tribbles, a protein family controlling mitogen-activated protein kinase cascades. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 41, p. 42703–42708, 8 out. 2004.

KOLOSKI, N. A.; JONES, M.; TALLEY, N. J. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 44, n. 6, p. 592–600, 1 set. 2016.

LACY, B. E. et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. **American Journal of Gastroenterology**, v. 116, n. 1, p. 17–44, 1 jan. 2021.

LEMBO, A. et al. Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastroesophageal reflux, and dyspepsia: A twin study. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 25, n. 11, p. 1343–1350, jun. 2007.

LONGSTRETH, G. F. et al. Functional Bowel Disorders. **Gastroenterology**, v. 130, n. 5, p. 1480–1491, abr. 2006.

LOVELL, R. M.; FORD, A. C. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: Systematic review and meta-analysis. **American Journal of Gastroenterology**, v. 107, n. 7, p. 991–1000, jul. 2012.

MAHURKAR-JOSHI, S. et al. The Colonic Mucosal MicroRNAs, MicroRNA-219a-5p, and MicroRNA-338-3p Are Downregulated in Irritable Bowel Syndrome and Are Associated With Barrier Function and MAPK Signaling. **Gastroenterology**, v. 160, n. 7, p. 2409–2422.e19, 1 jun. 2021.

MARI, A. et al. The Evolving Role of Gut Microbiota in the Management of Irritable Bowel Syndrome: An Overview of the Current Knowledge. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 3, p. 685, 4 mar. 2020.

MASUY, I.; PANNEMANS, J.; TACK, J. Irritable bowel syndrome: diagnosis and management. **Minerva Gastroenterologica e Dietologica**, v. 66, n. 2, jun. 2020.

MAYER, E. A.; BRADESI, S. Alosetron and irritable bowel syndrome. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 4, n. 11, p. 2089–2098, 2 nov. 2003.

MEARIN, F. et al. Clinical Practice Guideline: Irritable bowel syndrome with constipation and functional in adult. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v. 108, jun. 2016.

MIN, Y. W.; REZAIE, A.; PIMENTEL, M. **Bile Acid and Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome. Journal of Neurogastroenterology and Motility**Korean Society of Neurogastroenterology and Motility, 1 out. 2022.

MORCOS, A.; DINAN, T.; QUIGLEY, E. M. M. Irritable bowel syndrome: Role of food in pathogenesis and management. **Journal of Digestive Diseases**, v. 10, n. 4, p. 237–246, nov. 2009.

NG, S. C. et al. Effect of probiotic bacteria on the intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 28, n. 10, p. 1624–1631, 23 out. 2013.

OKA, P. et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Gastroenterology and Hepatology**, v. 5, n. 10, p. 908–917, 20 jul. 2020.

OSMAN, U. et al. The Effects of Serotonin Receptor Type 7 Modulation on Bowel Sensitivity and Smooth Muscle Tone in Patients with Irritable Bowel Syndrome. **Cureus**, 27 jul. 2023.

PATEL, P. et al. Irritable bowel syndrome is significantly associated with somatisation in 840 patients, which may drive bloating. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 41, n. 5, p. 449–458, 1 mar. 2015.

PICKARD, J. M. et al. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. **Immunological Reviews**, v. 279, p. 70–89, 30 ago. 2017.

PITTAYANON, R. et al. Gut Microbiota in Patients with Irritable Bowel Syndrome—A Systematic Review. **Gastroenterology**, v. 157, n. 1, p. 97–108, 1 jul. 2019.

PUSCEDDU, M. M.; GAREAU, M. G. Visceral pain: Gut microbiota, a new hope? **Journal of Biomedical Science**, v. 25, n. 1, 11 out. 2018.

QIN, H. Y. et al. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 39, p. 14126–14131, 21 out. 2014.

QUIGLEY, E. et al. Síndrome do intestino irritável: uma perspectiva mundial. **World Gastroenterology Organization Global Guidelines**, 20 abr. 2009.

RADZISZEWSKA, M.; SMARKUSZ-ZARZECKA, J.; OSTROWSKA, L. Nutrition, Physical Activity and Supplementation in Irritable Bowel Syndrome. **Nutrients**, v. 15, n. 16, 1 ago. 2023.

SAHA, L. Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 22, p. 6759–6773, 14 jun. 2014.

SAITO, Y. A. et al. Sodium channel mutation in irritable bowel syndrome: evidence for an ion channelopathy. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 296, p. 211–218, 24 nov. 2009.

SANDHU, B. K.; PAUL, S. P. Irritable bowel syndrome in children: Pathogenesis, diagnosis, and evidence-based treatment. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 20, p. 6013–6023, 28 mai. 2014.

SHI, Y. et al. MicroRNA-219a-5p suppresses intestinal inflammation through inhibiting Th1/Th17-mediated immune responses in inflammatory bowel disease. **Mucosal Immunology**, v. 13, n. 2, p. 303–312, 1 mar. 2020.

SHRESTHA, B. et al. The Role of Gut-Microbiota in the Pathophysiology and Therapy of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. **Cureus**, 16 ago. 2022.

SINGH, P.; LEMBO, A. Emerging Role of the Gut Microbiome in Irritable Bowel Syndrome. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 50, n. 3, p. 523–545, 1 set. 2021.

SINGH, S. V. et al. Molecular signaling during cross talk between gut brain axis regulation and progression of irritable bowel syndrome: A comprehensive review. **World Journal of Clinical Cases**, v. 11, n. 19, p. 4458–4476, 6 jul. 2023.

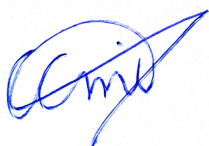
STAUDACHER, H. M.; WHELAN, K. The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS. **Gut**, v. 66, n. 8, p. 1517–1527, 1 ago. 2017.

TILLISCH, K.; CHANG, L. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: State of the Art. **Current Gastroenterology Reports**, v. 7, p. 249–256, 2005.

WEISS, G. A.; HENNET, T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 74, n. 16, p. 2959–2977, 1 ago. 2017.

WEN, Y. et al. The efficacy and safety of probiotics for patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis based on seventeen randomized controlled trials. *International Journal of Surgery*. **Elsevier Ltd**, 1 jul. 2020.

XIAO, L. et al. Gut Microbiota-Derived Metabolites in Irritable Bowel Syndrome. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, 23 set. 2021.



Assinatura do aluno
Data: 05/12/2023



Assinatura do orientador
Data: 05/12/2023