

Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina

# Síndrome do Intestino Irritável

---

Fisiopatologia e Abordagem Terapêutica

**Andrea Marin Marques**

Orientadora

Doutora Marta Salgado Rodrigues

**2012**

**Síndrome do Intestino Irritável  
Fisiopatologia e Abordagem Terapêutica**

**Andrea Marin Marques**

**Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina submetida no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar**

**Ano letivo 2011/2012**

**Orientadora: Doutora Marta Salgado Rodrigues**

**Categoria: Assistente Hospitalar de Gastrenterologia e Assistente da Unidade Curricular de Medicina I do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/  
Centro Hospitalar do Porto**

**Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Rua das Artes nº 32,  
4250-062-Porto**

## **Agradecimentos**

Deixo aqui o meu sincero agradecimento a todos aqueles que deram a sua contribuição na concretização desta Dissertação.

Em primeiro lugar agradeço à Doutora Marta Salgado por ter aceitado orientar o meu trabalho. As suas recomendações foram uma mais-valia para o desenvolvimento e concretização desta revisão.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional que sempre me prestaram.

Gostaria ainda de agradecer a todos os professores do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e Centro Hospitalar do Porto que, ao longo de todo o meu percurso académico, foram verdadeiros exemplos de profissionalismo, dedicação e amor à Medicina.

Por fim, também queria deixar uma palavra de agradecimento a todos os colegas que me acompanharam e apoiaram ao longo de todo percurso académico.

Andrea Marin Marques

## Resumo

**Introdução:** A síndrome do intestino irritável é uma patologia intestinal funcional crônica, caracterizada clinicamente por dor ou desconforto abdominal, alteração da frequência e/ou do formato das fezes na ausência de uma causa orgânica identificável. A fisiopatologia é pouco compreendida e o tratamento direcionado à sintomatologia predominante e à severidade das queixas.

**Objetivo:** Elaborar uma revisão original sobre a síndrome do intestino irritável com ênfase na sua fisiopatologia e abordagem terapêutica.

**Métodos:** Revisão sistemática usando uma base de dados eletrônica – o *PubMed*, literatura impressa e referências bibliográficas pertinentes dos artigos analisados. O intervalo definido para a pesquisa foi entre 1997 e 2012, com exceção do capítulo introdutório onde foram utilizados artigos anteriores ao intervalo temporal estabelecido pelo interesse histórico que apresentam.

**Resultados:** A fisiopatologia é complexa e, cada vez mais, diferentes mecanismos têm sido explorados. O tratamento deve ser individualizado e baseado, prioritariamente, na relação médico - doente. A vertente farmacológica visa controlar os sintomas e, dado a benignidade da síndrome, a sua utilização deve ter em conta o risco - benefício dos seus efeitos. Apesar disso, tem havido um crescente interesse pelo desenvolvimento de novos fármacos, mais eficazes e com mecanismos de ação mais específicos.

**Conclusão:** Desde as primeiras descrições da doença muito se escreveu e pouco se avançou. Apesar da intensa produção científica e investimento nesta área, a síndrome do intestino irritável continua a ser pouco compreendida, infelizmente subvalorizada por

parte de muitos clínicos e com um tratamento sintomático que, nem sempre, consegue controlar devidamente a doença.

Palavras-chaves: Doenças gastrointestinais funcionais, fisiopatologia, síndrome do intestino irritável, tratamento.

## Abstract

**Introduction:** Irritable bowel syndrome is a chronic bowel disorder, clinically characterized by abdominal pain or discomfort, change in bowel frequency and/or stool form in the absence of an identifiable organic cause. The pathophysiology is poorly understood and the treatment is directed towards the predominant symptoms and the severity of complaints.

**Objective:** Develop an original review on irritable bowel syndrome with emphasis on pathophysiology and therapeutic approach.

**Methods:** Systematic review using an electronic database - *PubMed*, printed literature and references of relevant articles analyzed. The interval for the survey was between 1997 and 2012, with the exception of the introductory chapter where earlier articles were used due to their historical interest.

**Results:** The pathophysiology is complex and progressively increasing different mechanisms have been explored. Treatment should be individualized and based primarily on doctor-patient relationship. The aim of the pharmacological component is to control symptoms and, given the benign nature of the syndrome, its use should take into account the risk – benefit from its effects. Nevertheless, there has been an increasing interest in developing new drugs, more effective and with more specific mechanisms of action.

**Conclusion:** Since the first descriptions of the disease much has been written however with very little progress. Despite intense scientific production and investment in this area, the irritable bowel syndrome remains poorly understood, sadly underappreciated by many clinicians and the symptomatic treatment does not always adequately control the disease.

Keywords: functional gastrointestinal disorders, pathophysiology, irritable bowel syndrome, treatment.

## Lista de abreviaturas

- ACTH - *Adrenocorticotropic hormone* (hormona adrenocorticotrópica)
- ASIC3 - *Acid-sensing ion channel 3* (canal iónico ácido-sensível 3)
- CCK - *Cholecystokinin* (colecistoquina)
- CRF-1 - *Corticotropin-releasing factor-1* (fator-1 de libertação da corticotropina)
- CRH - *Corticotropin-releasing hormone* (hormona libertadora da corticotropina)
- DGF - Doenças gastrointestinais funcionais
- DII - Doença inflamatória intestinal
- EMA - *European Medicines Agency*
- EUA - Estados Unidos da América
- FDA - *Food and Drug Administration*
- FODMAPs - *Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols* (oligosacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis)
- GLP-1 - *Glucagon-like peptide-1* (péptido-1 semelhante ao glucagão)
- HLA-DQ2 - *Human leukocyte antigen-DQ2* (antigénio leucocitário humano-DQ2)
- IL-10 - *Interleukin-10* (Interleucina-10)
- ISRS - Inibidores seletivos da recaptção da serotonina
- MCA - Medicina complementar e alternativa
- NMDA - N-metil-D-aspartato
- PCAPs - Propagação de contrações de alta amplitude
- SII - Síndrome do intestino irritável
- SII-D - Síndrome do intestino irritável com predomínio de diarreia
- SII-M - Síndrome do intestino irritável com padrão misto
- SII-NC - Síndrome do intestino irritável não classificável
- SII-O - Síndrome do intestino irritável com predomínio de obstipação

SII-PI - Síndrome do intestino irritável pós-infeciosa

SNA - Sistema nervoso autônomo

SNC - Sistema nervoso central

SNE - Sistema nervoso entérico

TCC - Terapia cognitiva-comportamental

TNF-  $\alpha$  - *Tumor necrosis factor-  $\alpha$*  (fator de necrose tumoral  $\alpha$ )

TGF- $\beta$  - *Transforming growth factor-  $\beta$*  (fator transformador de crescimento  $\beta$ )

TRPV1 - *Transient receptor potential vanilloid type-1* (receptor de potencial transiente vanilóide do tipo-1)

5-HT - 5-hidroxitriptamina

5-HT<sub>3</sub> - 5-hidroxitriptamina tipo-3

5-HT<sub>4</sub> - 5-hidroxitriptamina tipo-4

## Índice

<b>Agradecimentos .....</b>	<b>3</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>4</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>6</b>
<b>Lista de abreviaturas.....</b>	<b>8</b>
<b>Índice de tabelas .....</b>	<b>12</b>
<b>Índice de figuras .....</b>	<b>12</b>
<b>1. Introdução .....</b>	<b>13</b>
1.1. Evolução histórica .....	13
1.2. Definição.....	15
1.2.1. Subclassificação .....	15
1.3. Epidemiologia.....	17
1.4. Custos associados .....	17
<b>2. Fisiopatologia .....</b>	<b>18</b>
2.1. Alterações da motilidade intestinal.....	18
2.2. Fatores genéticos .....	20
2.3. Síndrome do intestino irritável pós-infeciosa .....	21
2.4. Hipersensibilidade visceral .....	22
2.5. Anormal propulsão e expulsão de gases .....	24
2.6. Intolerância alimentar .....	25
2.7. Inflamação local.....	26
2.8. Alterações da flora intestinal .....	26
2.9. Desregulação do sistema nervoso central .....	27
2.10. Fatores Psicossociais .....	28
<b>3. Tratamento .....</b>	<b>31</b>
3.1. Educação para a saúde/ relação médico-doente.....	32
3.2. Antiespasmódicos .....	33
3.3. Laxantes .....	34
3.4. Antidiarreicos .....	34
3.5. Antibióticos.....	34

3.6. Antidepressivos e ansiolíticos.....	35
3.7. Probióticos .....	36
3.8. Moduladores intestinais da serotonina.....	37
3.9. Moduladores dos canais de cloro.....	38
3.10. Abordagem psicológica .....	39
3.11. Medicina complementar e alternativa.....	40
3.12. Hipnose .....	40
3.13. Outros .....	41
3.13.1. Péptido-1 semelhante ao glucagão.....	41
3.13.2. Gabapentinóides.....	42
3.13.3. Agentes opióides .....	42
3.13.4. Moduladores dos recetores da corticotropina e colecistoquina .....	42
3.13.5. Agentes $\beta$ -adrenérgicos.....	43
3.13.6. Moduladores imunes .....	43
3.13.7. Extrato de curcumina .....	43
<b>4. Conclusão.....</b>	<b>45</b>
<b>Referências .....</b>	<b>46</b>

## Índice de tabelas

Tabela 1 - Critérios originais de Manning para SII. Adaptado de Manning et al. (1978) .....	13
Tabela 2 - Critérios de Kruis. Adaptado de Kruis et al. (1984).....	14
Tabela 3 - Critérios de <i>Rome III</i> para diagnóstico da SII. Adaptado de Longstreth et al. (2006) .....	15
Tabela 4 - Subclassificações da SII. Adaptado de Longstreth et al. (2006) e Quigley et al. (2009).....	16
Tabela 5 - Resumo terapêutico para SII .....	44

## Índice de figuras

Figura 1 - Escala de Bristol para forma das fezes. Adaptada de Lewis and Heaton (1997) .....	16
Figura 2 - Eixo cérebro-intestinal na SII. Adaptado de Philpott et al. (2011).....	28
Figura 3 - Modelo conceptual para SII. Adaptado de Drossman et al. (2002).....	31

## 1. Introdução

### 1.1. Evolução histórica

Apesar da atualidade das doenças gastrointestinais funcionais (DGF), descrições credíveis do que aparenta ser a atual síndrome do intestino irritável (SII) remontam ao início do século XIX [Powell (1818)], tendo o termo “intestino irritável” sido mencionado pela primeira vez, provavelmente, por Peters and Barger (1944).

Desde então, vários estudos têm sido feitos com o intuito de melhor compreender esta síndrome e, por conseguinte, obter uma melhor forma de definição e classificação. Sendo assim, Manning et al. (1978), entre 1975 e 1976, desenvolveram um estudo com o objetivo de obter critérios de classificação positivos para diagnosticar a SII. Para tal, elaboraram um questionário com quinze sintomas que pensavam serem típicos da SII e que pudesse servir para fazer um diagnóstico diferencial entre uma síndrome funcional e uma doença orgânica. Neste estudo foram reportados seis sintomas mais comuns em indivíduos com SII, apesar de apenas quatro destes sintomas serem estatisticamente significativos ( $P < 0,01$ ) (Tabela 1). Estudos posteriores de Talley et al. (1990) e Ford et al. (2008) mostraram que estes sintomas eram específicos, mas não sensíveis na identificação de doentes com SII, além de terem maior valor diagnóstico em doentes do sexo feminino.

**Tabela 1 - Critérios originais de Manning para SII. Adaptado de Manning et al. (1978)**

<b>Critérios de Manning</b>	<b>Significância</b>
Dor abdominal que diminui após evacuar	$P < 0,001$
Fezes menos moldadas coincidentes com o início da dor abdominal	$P < 0,01$
Evacuações mais frequentes com o início da dor abdominal	$P < 0,01$
Distensão abdominal	$P < 0,01$
Muco expelido pelo reto	$0,05 < P < 0,1$
Sensação de evacuação incompleta	$0,05 < P < 0,1$

Mais tarde foi desenvolvido por Kruis et al. (1984) um *score* (Tabela 2) baseado na presença e duração dos sintomas, achados negativos no exame físico e testes laboratoriais.

**Tabela 2 - Critérios de Kruis. Adaptado de Kruis et al. (1984)**

Critérios de Kruis	
<b>Anamnese</b>	Dor abdominal Flatulência Irregularidade nas evacuações Sintomas com mais de dois anos de duração Alternância entre diarreia e obstipação Fezes com alteração da forma e muco
<b>Avaliação médica*</b>	Achados físicos anormais Velocidade de sedimentação > 20 mm/2hr Leucocitose > 10,000 cm <sup>3</sup> Hemoglobina (mulher < 12 g/dL; homem < 14 g/dL) Sangue nas fezes

\*Se detetado algum achado anormal no exame físico ou nos parâmetros laboratoriais, a SII está excluída.

Com o intuito de criar um critério de diagnóstico utilitário, em 1989 organizou-se um grupo de trabalho específico para as DGF denominado *Rome Foundation* [Grant (2006)]. Este grupo, após consenso formal, desenvolveu os critérios de *Rome* que, por sua vez, já foram revistos por duas vezes (*I*, *II* e *III*). O último critério de *Rome*, *Rome III* (tabela 3), foi estabelecido em 2006 [Longstreth et al. (2006), Drossman et al. (2006)]. O sistema de classificação do *Rome III* é baseado na premissa de que para cada distúrbio há um conjunto de sintomas, obtidos através da clínica, e grupos populacionais, que produzem “classes verdadeiras” [Drossman and Dumitrascu (2006)]. Esta presunção fornece um quadro para identificação de doentes para pesquisa, que está em constante modificação de acordo com as novas informações científicas. Os critérios de *Rome* são úteis na prática clínica e mais restritos que os anteriores, permitindo fazer diagnósticos clínicos positivos [Drossman et al. (2006)].

As modificações introduzidas pelo critério de *Rome III* em comparação com o *Rome II*, para a SII, foram relativas à duração dos sintomas, recomendando-se averiguar se os sintomas surgiram seis meses antes do diagnóstico e se estiveram presentes por três meses, e sobre os critérios de classificação dos subtipos de SII, isto é, recomenda-se que a subclassificação da SII, com diarreia, obstipação ou misto, seja baseada numa classificação simples assente na consistência das fezes (ver subsecção 1.2.1.). No entanto, ainda é aceitável a subclassificação utilizada pela *Rome II* [Drossman and Dumitrascu (2006)].

**Tabela 3 - Critérios de *Rome III* para diagnóstico da SII. Adaptado de Longstreth et al. (2006)**

Critérios de <i>Rome III</i>	
<b>Dor ou desconforto abdominal recorrente durante mais de três dias por mês nos últimos três meses, associado a, pelo menos, duas das seguintes características:*</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Melhoria com a defecação</li><li>• Associado a alterações na frequência das evacuações</li><li>• Associado a variações na forma das fezes</li></ul>

\*Início dos sintomas pelo menos seis meses antes do diagnóstico

## 1.2. Definição

Posto isto, atualmente considera-se a SII como um transtorno intestinal funcional crónico, recidivante, definido por critérios diagnósticos baseados em sintomas, na ausência de causas orgânicas detetáveis. O quadro sintomático não é específico da SII, pois os sintomas podem apresentar-se ocasionalmente em qualquer indivíduo.

### 1.2.1. Subclassificação

De acordo com as características predominantes das fezes, a SII pode ser subclassificada da seguinte forma: SII com obstipação (SII-O); SII com diarreia (SII-D); SII com padrão misto ou cíclico (SII-M); SII não classificável (SII-NC) (Tabela 4) [Longstreth et al. (2006)]. Esta classificação não é, contudo, rígida, uma vez que é comum um doente ser classificado ora num subgrupo, ora noutro.

Assumindo que a forma das fezes (mais aquosa ou dura) reflete o trânsito intestinal, investigadores e clínicos podem considerar o uso da escala de Bristol para forma das fezes para identificar obstipação (tipos 1 e 2) ou diarreia (tipos 6 e 7) (figura 1) [Lewis and Heaton (1997)].

**Tabela 4 - Subclassificações da SII. Adaptado de Longstreth et al. (2006) e Quigley et al. (2009)**

SII com obstipação (SII-O)	SII com diarreia (SII-D)	SII com padrão misto ou cíclico (SII-M)	SII não classificável
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fezes duras* em &gt; 25% das defecações e fezes moles† em &lt; 25% das vezes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fezes moles† em &gt; 25% das defecações e fezes duras* em &lt; 25% das vezes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fezes duras* e moles† em &gt; 25% das vezes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração na consistência das fezes insuficiente para corresponder a SII-O, SII-D ou SII-M</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Até um terço dos casos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Até um terço dos casos</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mais comum entre mulheres</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mais comum entre homens</li> </ul>		

\* Tipo 1-2 da escala de Bristol para forma das fezes

† Tipo 6-7 da escala de Bristol para forma das fezes



**Figura 1 - Escala de Bristol para forma das fezes. Adaptada de Lewis and Heaton (1997)**

### **1.3. Epidemiologia**

Segundo Grundmann and Yoon (2010), a avaliação da prevalência da SII é influenciada pela clareza dos critérios de avaliação que distinguem entre várias DGFs e outras doenças gastrointestinais crônicas.

Está descrito que a nível mundial entre 10 a 20% de adultos e adolescentes tem sintomas consistentes com SII, com um predomínio feminino (2:1) [Saito et al. (2002), Gwee (2005), Longstreth (2005)].

Estes valores são controversos e variam conforme a região geográfica estudada e, principalmente, de acordo com os critérios de diagnóstico utilizados. Por exemplo, estima-se que a prevalência da SII na Europa e América do Norte seja de 10 a 15% [Quigley et al. (2009)].

Cerca de um terço dos indivíduos têm SII-O, um terço SII-D e o restante SII-M ou SII-NC [Quigley et al. (2009)]. A sintomatologia inicia-se, normalmente, antes dos 45 anos, embora a prevalência volte a subir novamente nos idosos. Apesar das diferenças de estilo de vida, a prevalência em diferentes países situa-se num intervalo próximo [Grundmann and Yoon (2010)].

### **1.4. Custos associados**

Apesar da SII não estar associada a mortalidade significativa, os custos diretos e de produtividade associados à gestão da doença coloca-a entre as dez doenças gastrointestinais mais dispendiosas nos Estados Unidos da América (EUA) [Sandler et al. (2002)].

A presença de sintomas crónicos sem um tratamento adequado, numa doença de mortalidade não significativa, propicia um custo elevado da sua gestão clínica [Inadomi et al. (2003)].

Embora os custos exatos sejam difíceis de calcular (países diferentes, com sistemas de saúde diferentes e diferentes custos para o mesmo serviço ou produto), não há dúvida de que o impacto financeiro e social desta doença é extremamente elevado.

## 2. Fisiopatologia

A fisiopatologia da SII ainda não é completamente compreendida, apesar da evidência apontar para vários mecanismos que poderão estar implicados na sua génese. Apesar destes mecanismos serem tratados separadamente por uma questão didática eles, naturalmente, interatuam e, por vezes, se sobrepõem.

### 2.1. Alterações da motilidade intestinal

As alterações da motilidade verificadas nos indivíduos com SII, em comparação com controlos normais, não são tanto qualitativas mas, sobretudo, quantitativas. Ou seja, quando há uma motilidade aumentada, normalmente há um predomínio de diarreia ou, ao contrário, há um predomínio da obstipação.

A motilidade cólica pode aumentar com vários estímulos, tanto endógenos, como por exemplo com a instilação de ácido desoxicólico (ácido biliar) ou em resposta à hormona libertadora da corticotropina (CRH) e da colecistoquina (CCK), como também exógenos, por exemplo, com o *stress* emocional e a fome. Este aumento verifica-se tanto em doentes com SII como em controlos, contudo o aumento é mais pronunciado na SII [Brandt et al. (2009)].

A dor abdominal em doentes com SII, segundo Clemens et al. (2003), parece estar associada à propagação de contrações de alta amplitude (PCAPs). Um estudo

mostrou que mais de 90% das PCAPs coincidem com a dor abdominal ou cólicas, enquanto 40% das PCAPs pós-prandiais ocorreram imediatamente antes da defecação em pacientes com SII-D [Chey et al. (2001)]. Tendo em conta que nos indivíduos saudáveis estes eventos motores também ocorrem, embora em menor incidência e não associados à sintomatologia concomitante, sugere-se que nos doentes com SII um aumento da sensibilidade visceral pode ser um fator importante na perceção destes eventos motores.

Na SII a diarreia pode ocorrer devido a múltiplos mecanismos colónicos incluindo PCAPs, atividade motora rectosigmoideia prolongada em resposta a uma refeição ou hipersensibilidade retal [Chey et al. (2001), Steens et al. (2002), Clemens et al. (2003)]. Já a obstipação pode ser secundária a um aumento de contrações segmentares (não-propulsivas), diminuição das PCAPs, ou redução da sensibilidade retal [Cole et al. (2002), Camilleri et al. (2008)].

Uma disfunção no sistema nervoso autónomo (SNA), com conseqüente aumento da atividade simpática, também parece estar relacionada com as alterações na atividade motora intestinal verificadas nos doentes com SII [Tanaka et al. (2008)].

Recentemente, tem havido um crescente interesse pela ação dos neurotransmissores, nomeadamente da serotonina e agentes serotoninérgicos na modulação de múltiplas funções motora e sensitiva da fisiologia digestiva. Relativamente às alterações verificadas na SII, sabe-se que há um aumento da serotonina no plasma em indivíduos com SII-D e redução na SII-O [Camilleri (2009)]. A investigação nesta área é bastante promissora, já existindo fármacos no mercado com efeito sobre os recetores da serotonina para o tratamento da SII.

## 2.2. Fatores genéticos

Há evidência substancial de agregação familiar de doentes com SII e distúrbios relacionados [Locke et al. (2000)]. Contudo, o peso da componente hereditária não se assemelha ao ambiental, até porque grande parte do comportamento é apreendido, o que pode explicar a existência de mais casos de SII numa mesma família.

Há diversos estudos com gémeos, no entanto, não há unanimidade nas conclusões. Num estudo de Levy et al. (2001) com gémeos dizigóticos, monozigóticos e os respetivos pais, a concordância da doença foi superior entre gémeos monozigóticos, em comparação com os dizigóticos, comprovando a possível associação genética. Curiosamente, ao se estabelecer a relação entre os gémeos dizigóticos e os respetivos pais, foi encontrada uma relação superior à estabelecida entre os irmãos gémeos dizigóticos. Noutro estudo, Bengtson et al. (2006) reafirmaram que a concordância para SII é bastante maior para gémeos homozigóticos do que para os dizigóticos. Além disso, neste mesmo estudo, mostrou-se que o baixo peso à nascença pode ser um fator de risco significativo para o desenvolvimento da SII.

Alguns genes têm sido associados à SII, nomeadamente polimorfismos no gene do recetor da serotonina (também denominada 5-hidroxitriptamina (5-HT)) [Saito et al. (2005), Markoutsaki et al. (2011)], polimorfismos em genes envolvidos na ação anti-inflamatória da interleucina-10 (IL-10) [Van der Veek et al. (2005)], dos recetores  $\alpha$ -adrenérgicos  $\alpha$ 2A e  $\alpha$ 2C [Kim et al. (2004), Grudell et al. (2008)], do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), do fator transformador de crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [Park and Camilleri (2005)], entre outros. Contudo ainda são necessárias maiores provas confirmatórias em relação a estas associações, até porque os polimorfismos genéticos são comuns e podem não ter relevância etiológica ou patológica.

Relativamente à IL-10 foi descrito por Gonsalkorale et al. (2003) que alguns doentes com SII estão geneticamente predispostos a produzirem menor quantidade desta citocina anti- inflamatória, o que pode predispor a uma resposta inflamatória exacerbada aquando de uma agressão infecciosa em doentes com SII.

Tendo em conta os múltiplos mecanismos fisiopatológicos relacionados com a SII, é concebível que um conjunto de genes, ao invés de um único gene, possa estar implicado no desenvolvimento da SII, ou mesmo que outros fatores, como os efeitos ambientais, possam mediar a associação entre genótipo e fenótipo, devido à capacidade de alterar a expressão do gene [Sanger et al. (2010)].

### **2.3. Síndrome do intestino irritável pós-infecciosa**

A síndrome do intestino irritável pós-infecciosa (SII-PI) é, atualmente, uma complicação bem reconhecida que pode ocorrer após uma gastroenterite aguda. Segundo Longstreth et al. (2001), a prevalência da SII-PI varia entre 17% nos cuidados primários do Reino Unido até menos de 6% nos cuidados terciários nos EUA.

A fisiopatologia da SSI-PI é pouco compreendida, contudo tem sido demonstrado, em estudos histológicos de biópsias da mucosa intestinal, após uma infeção, algumas anormalidades, nomeadamente aumento do número de linfócitos-T (CD3,CD4 e CD8), macrófagos e células enteroendócrinas-I [Dunlop et al. (2003), Wang et al. (2004)], assim como aumento na permeabilidade intestinal [Spiller et al. (2000)].

São considerados fatores de risco para o desenvolvimento da SII-PI, em ordem de importância, a duração e gravidade da doença inicial, a toxicidade da estirpe bacteriana infetante, o tabagismo, marcadores inflamatórios da mucosa, o sexo feminino, a depressão e *life-events* adversos nos últimos três meses. Os microrganismos

que mais vezes se relacionam com a infecção inicial são *Campylobacter*, *Salmonella* e *Shigella* [Spiller and Garsed (2009)].

Um estudo de Marshall et al. (2010) com 742 participantes mostrou que pacientes com SII-PI, oito anos após a infecção original, apresentavam uma diminuição da prevalência de SII de 28% para 15%. Contudo, estes valores continuam a ser mais altos do que na população em geral.

#### **2.4. Hipersensibilidade visceral**

Embora o surgimento da dor visceral seja um importante mecanismo de defesa, a hipersensibilidade resulta num problema clínico significativo e é, provavelmente, o principal fator envolvido na fisiopatologia da dor abdominal e torácica nas DFGs [Akbar et al. (2009)].

Apesar de muito frequente, (aproximadamente dois terços dos doentes têm esta queixa) a hipersensibilidade visceral não é uma característica universal nos pacientes com SII não podendo, desta forma, ser utilizada como marcador diagnóstico [Delvaux (2002)].

Uma interação complexa entre células da mucosa entérica, células do sistema imunológico e neurónios mantém uma barreira protetora contra os antigénios do lúmen intestinal. Uma disfunção nesta interação parece resultar em desordens gastrointestinais, incluindo a hipersensibilidade visceral [Akbar et al. (2009)].

Muitos mecanismos explicativos têm sido propostos para explicar a hipersensibilidade visceral, nomeadamente existência de uma inflamação ligeira, fatores psicossociais e alterações na função sensório-motora intestinal. Acredita-se que o componente mais importante é a sensibilização neuronal periférica e central da via aferente visceral [Azpiroz et al. (2007)]. Por exemplo, segundo Munakata et al. (1997), uma hipersensibilidade retal pode ser induzida por distensões repetidas do cólon

sigmóide. De acordo com Longstreth et al. (2001), 6 a 17% dos pacientes com SII referem que os seus sintomas tiveram início após um episódio de inflamação intestinal, como uma gastroenterite. Além disso, tem sido relatado um aumento de linfócitos-T na mucosa em doentes com SII-PI. Portanto, o ambiente nos terminais nociceptivos intestinais dos doentes com SII é passível de ser alterado, sugerindo um papel importante da sensibilização periférica [Spiller et al. (2007)].

Em estudos de imagiologia cerebral foram abordados possíveis mecanismos neurais de hipersensibilidade em pacientes com SII. Comparativamente a um grupo controlo saudável foi demonstrado que nos doentes com SII há uma ativação alterada ou aumentada em regiões que envolvem o processamento da dor, como o córtex cingulado anterior, o tálamo e o córtex pré-frontal, em resposta a uma dor retal [Silverman et al. (1997), Bonaz et al. (2002), Mertz et al. (2000)]. Contudo, a interpretação destes estudos de imagiologia cerebral funcional deve ser feita por grupos com experiência neste tipo de análise, pois as imagens obtidas refletem alterações subtis.

Estudos de Jones et al. (2005) sobre a hipersensibilidade visceral em modelos animais têm permitido compreender o funcionamento de diversos recetores que poderão, num futuro próximo, ser alvos terapêuticos. Nomeadamente o recetor de potencial transiente vanilóide do tipo 1 (TRPV1) e o canal iónico ácido-sensível 3 (ASIC3), que são mecanossensores periféricos das fibras neuronais aferentes cólicas e que medeiam o comportamento nociceptivo visceral em ratos, assim como os recetores do N-metil-D-aspartato (NMDA) [Willert et al. (2004)].

Segundo Akbar et al. (2008), o TRPV1, que está envolvido na transmissão, modulação e integração de diversos estímulos da dor, parece ter uma sobre expressão no reto e cólon sigmoide em doentes com SII.

Ainda sobre o ambiente nos terminais nervosos sensitivos intestinais nos doentes com SII, Cenac et al. (2007) demonstraram que em biópsias de doentes com SII (mas não dos controlos) há libertação de mediadores que sensibilizam os neurónios sensoriais (em cultura de nervos de murinos). Esta sensibilização, contudo, pode ser prevenida por um inibidor da serina protease. Extratos das biópsias colónicas de doentes com SII também causaram hiperalgesia somática e visceral e alodinia quando administrados em cólon de ratos.

## **2.5. Anormal propulsão e expulsão de gases**

O “inchaço” (*bloating*) abdominal é uma queixa muito frequente, principalmente nas pacientes do sexo feminino. Mais de 96% dos doentes com SII referem-na e, frequentemente é considerada a queixa mais incomodativa [Houghton and Whorwell (2005)]. Esta sensação de “inchaço” abdominal pode ou não estar associada a um aumento da circunferência abdominal (ou seja, distensão) que, quando presente, pode chegar até aos 12 cm. No entanto, apenas metade dos doentes com estas queixas tem distensão mensurável [Houghton et al. (2006)].

Segundo Serra et al. (2001) a retenção de gases, após infusão do mesmo no intestino delgado, está aumentada nos pacientes com SII em comparação com os controlos saudáveis. Além de que durante a infusão de gás os pacientes com SII, em contraste com os controlos saudáveis, suprimiram involuntariamente a contração da musculatura da parede abdominal, o que pode explicar a tendência a maior distensão abdominal nestes doentes. De acordo com Villoria et al. (2008) este facto pode refletir uma resposta anormal do reflexo somático-intestinal.

## 2.6. Intolerância alimentar

Muitos pacientes com SII relacionam a exacerbação da sua sintomatologia com a ingestão de determinados alimentos. Por vezes, ao excluírem da dieta certos alimentos que consideram prejudiciais, acabam por criar regimes alimentares desequilibrados e que podem provocar deficiências nutricionais. Sendo assim, seria muito mais fácil se existisse um teste preditivo que pudesse ser usado para indicar os alimentos que, com maiores probabilidades, poderão causar problemas [Azpiroz et al. (2007)].

Está demonstrado que os doentes com SII mostram, frequentemente, intolerância a lípidos. Este facto poderá ser explicado tendo em conta que, nestes doentes, este nutriente induz maior retenção de gás e aumenta a sensibilidade visceral [Serra et al. (2002), Caldarella et al. (2005)].

Formas subtis de intolerância ao glúten podem estar presentes em alguns doentes com SII, o que explicaria a intolerância ou alergia ao trigo. Um estudo clínico de Wahnschaffe et al. (2007) sobre a resposta clínica em doentes com SII-D após seis meses de dieta isenta de glúten mostrou que a frequência de evacuações e sintomas gastrointestinais retornou a valores normais em 60% dos pacientes que expressavam o haplótipo do antígeno leucocitário humano- DQ2 (HLA-DQ2) (haplótipo fortemente associado a doença celíaca) e para 12% dos que não o expressavam.

Também tem sido mencionada, por variados estudos, a existência de intolerância aos hidratos de carbono, nomeadamente de cadeia curta como a lactose, a frutose e o sorbitol – oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis (FODMAPs). É provável que a deficiência da enzima específica que causa estas intolerâncias não seja a causa da SII, mas que o intestino hipersensível dos doentes com SII responda, exageradamente, à distensão gasosa e de fluidos causadas pela absorção incompleta dos hidratos de carbono [Karantanos et al. (2010)].

## 2.7. Inflamação local

Alguns pacientes com SII apresentam, permanentemente, grau ligeiro de inflamação da mucosa intestinal, com a presença de linfócitos ativos, mastócitos e com uma expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias [Longo et al. (2011)]. Como já referido anteriormente, a inflamação local poderá ser um dos mecanismos responsáveis pela hipersensibilidade visceral. Num pequeno estudo de Törnblom et al. (2002) com 10 doentes com SII, foi observada infiltração linfocitária no plexo mioentérico associada à degeneração neuronal nos casos de SII graves.

Os mastócitos também parecem ter um papel importante na SII. Segundo Barbara et al. (2004) os mastócitos infiltrados na mucosa intestinal cólica libertam triptase e histamina nos terminais nervosos e este dado parece estar associado à dor abdominal.

## 2.8. Alterações da flora intestinal

De acordo com Lee and Pimentel (2006) entre 65 a 84% dos doentes com SII apresentam sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado, ou seja, mais de  $10^5$  UFCs.mL, sendo que esta hiperproliferação muito provavelmente será responsável por um desequilíbrio da flora intestinal, com consequente despoletar de sintomas adversos.

Estudos modestos têm documentado diferenças nas populações bacterianas nos subgrupos de SII [Pimentel et al. (2006)]. Por exemplo, um estudo sugeriu que há uma diminuição de espécies de *Lactobacillus* em doentes com SII-D e aumento de espécies *Veillonella* no subgrupo SII-O [Malinen et al. (2005)].

Lupascu et al. (2005) utilizaram o teste respiratório com glicose para avaliar o sobrecrecimento bacteriano em doentes com SII, em comparação com um grupo

controle, num total de 65 doentes e 102 controlos saudáveis. O teste foi positivo, isto é, sugestivo de sobrecrecimento bacteriano, em 31% de participantes do grupo com SII e 4% para o grupo controle. Contudo, os autores salientam que mais estudos são necessários para clarificar o real impacte desta conclusão.

## **2.9. Desregulação do sistema nervoso central**

O sistema nervoso central (SNC) assegura a manutenção de uma série de funções fisiológicas essenciais para o correto funcionamento do sistema gastrointestinal, sendo também responsável pela interpretação de estímulos sensoriais, e tendo um papel importante sobre os sinais de dor ascendentes. Segundo Drossman et al. (2006) os sinais aferentes viscerais do intestino chegam ao tronco cerebral e tálamo, sendo que apenas ocasionalmente são percebidos conscientemente, ou seja, chegam ao córtex. Com efeito, o SNC age como um filtro destes sinais aferentes periféricos intestinais e o limiar para a sua deteção, a nível consciente, varia individualmente.

Nos últimos anos tem havido uma crescente apreciação da modulação do SNC nos estímulos viscerais e somáticos devendo isto, muito provavelmente, ao aumento do número de estudos de neuro-imagens funcionais [Lin (2005)]. Por exemplo, foi reportada por Rapps et al. (2008), em imagens de ressonância magnética funcional e tomografia com emissão de positrões, que os doentes com SII apresentavam uma ativação alterada em determinadas áreas cerebrais em resposta a estímulos viscerais. Contudo, os resultados obtidos são contraditórios e, não há certezas quanto a causa desta ativação cerebral anormal.

Atualmente tem sido utilizado o termo “eixo cérebro-intestinal” para tentar explicar a complexa interação de fatores potencialmente responsáveis pela precipitação e perpetuação dos sintomas intestinais na SII. Considera-se que a comunicação entre o

intestino (sistema nervoso entérico, lúmen intestinal) e o SNC (incluindo o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal) seja bidirecional. E, para além dos fatores já enumerados anteriormente, mais recentemente, as comorbilidades psiquiátricas e as interações neuro-imunes entre a flora intestinal e o hospedeiro também foram incorporadas no modelo (Figura 2).

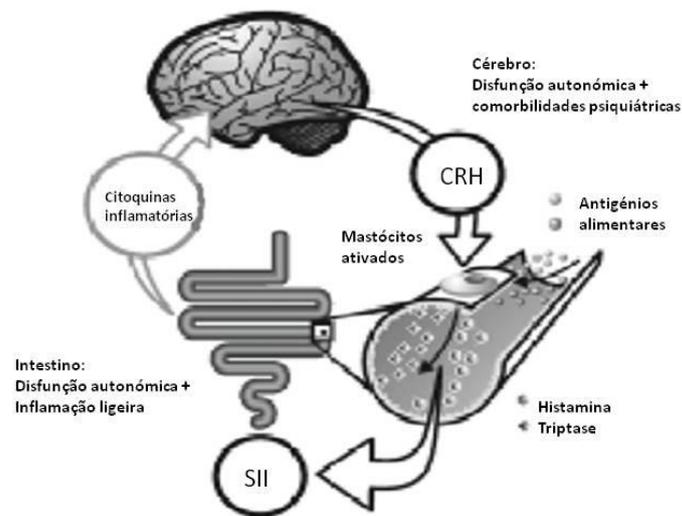


Figura 2 - Eixo cérebro-intestinal na SII. Adaptado de Philpott et al. (2011).

Abreviaturas: SII - Síndrome do intestino irritável; CRH - *Corticotropin-releasing hormone* (hormona libertadora da corticotropina)

## 2.10. Fatores Psicossociais

O papel dos fatores psicológicos no desenvolvimento e progressão da SII é complexo e permanece controverso.

Segundo Vandvik et al. (2004) os doentes com SII com numerosas queixas somáticas a nível dos cuidados primários, apresentam níveis mais elevados de

transtornos do humor, ansiedade em relação aos cuidados de saúde, comportamentos neuróticos, *life-events* adversos, redução da qualidade de vida e aumento da procura por cuidados de saúde. Em centros de cuidados terciários foi reportado por Drossman et al. (2003) e Sykes et al. (2003) que até dois terços dos pacientes com SII tinham desordens psiquiátricas, sendo mais comuns desordens da ansiedade e depressão.

Evidência crescente sobre o papel do *stress* na fisiopatologia e apresentação clínica da SII tem sido apresentada. Foi postulado por Mayer et al. (2001) que um indivíduo predisposto sob *stress* sustentado apresenta uma maior propensão a desenvolver desordens funcionais e afetivas. Ou seja, o papel do *stress* pode ser particularmente importante na alteração das interações cérebro-intestinais, resultando no desenvolvimento ou exacerbação dos sintomas da SII [Lin (2011)].

A resposta ao *stress* é mediada pela ativação do eixo hipófise-hipotálamo-adrenal e o sistema nervoso autónomo (SNA). Os neurónios do núcleo paraventricular no hipotálamo produzem a hormona libertadora da corticotropina (CRH), estimulando a libertação da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pela hipófise anterior que, por sua vez, atua na medula da supra-renal estimulando a libertação de cortisol. Tem sido demonstrada por Sagami et al. (2004) que o CRH é um mediador-chave na resposta ao *stress* no eixo cérebro- intestinal. Sendo assim, um antagonista dos seus recetores pode vir a ser um tratamento para a SII.

Bennett et al. (1998) elaboraram um dos primeiros estudos a avaliar a relação entre o *stress* crónico e severo e a intensidade dos sintomas nos doentes com SII, tendo chegado à conclusão que o *stress* sustentado e severo é um importante preditor clínico da intensidade sintomatológica nos doentes com SII. Gwee et al. (1999) chegaram à conclusões semelhantes, nomeadamente da relação entre os *life-events* como preditores

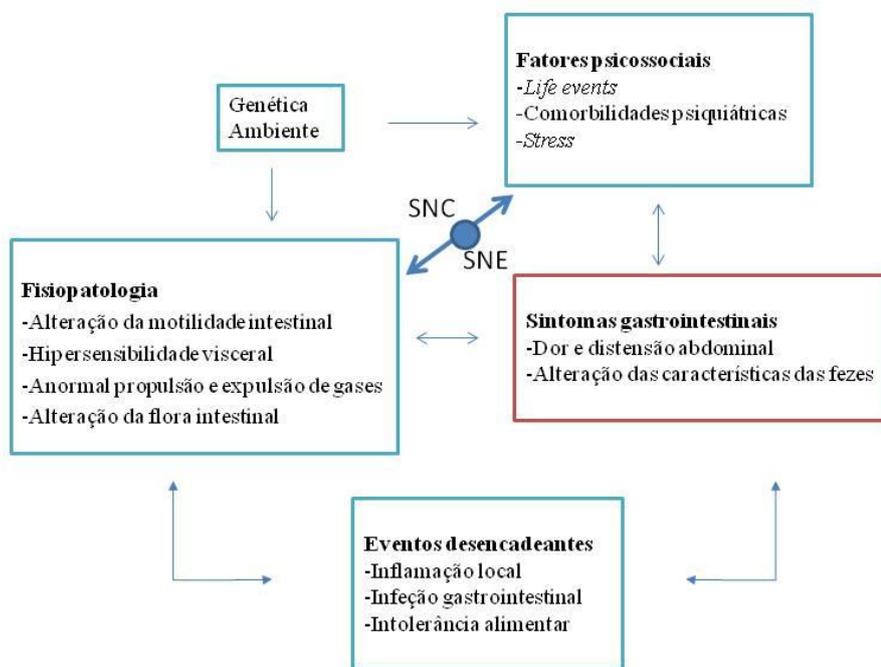
para o desenvolvimento da SII e que antecedentes de hipocondria são mais frequentes nos doentes que desenvolvem SII-PI.

Segundo Drossman (2011) os dados fisiopatológicos que podem explicar esta associação referem uma mediação do *stress* na disfunção cérebro-intestinal que pode variar desde uma alteração da função imune da mucosa induzida pelo *stress*, até a uma capacidade deficitária do SNC em regular a entrada de sinais aferentes somáticos ou viscerais.

Em relação a eventos traumáticos na infância, Felitti et al. (1998), Anda et al. (2006) e Chitkara et al. (2008) referem que *life-events* em idades precoces causam disfunção cerebral sustentada resultando em alterações na resposta neurobiológica ao *stress* que, por sua vez, aumentam a vulnerabilidade ao desenvolvimento a longo prazo de problemas de saúde, comportamentais e sociais. Estes *life-events* precoces incluem experiências traumáticas, mas não só, correspondendo também à relação desajustada com os pais ou cuidadores, doença, morte dos pais ou abuso (físico, emocional ou sexual). Aliás, segundo Drossman (2011), a prevalência de história de abuso (físico, sexual ou emocional) parece ser maior entre aqueles com sintomas mais graves e que são vistos em centros de referência.

Ainda sobre este tema, num estudo preliminar de Videolock et al. (2010) com 233 doentes com SII e 353 controlos, foi demonstrado que a SII está mais associada a *life-events* traumáticos em idades inferiores aos 18 anos incluindo trauma, abuso físico, emocional e sexual.

Outros estudos de Creed et al. (2008), Drossman (2011) e Van Oudenhove et al. (2011) também demonstraram que a somatização estaria associada à história de abuso físico e sexual em pacientes com desordens gastrointestinais e que este fato teria impacto na qualidade de vida.



**Figura 3 - Modelo conceitual para SII. Adaptado de Drossman et al. (2002)**

Abreviaturas: SNC – Sistema nervoso central; SNE – Sistema nervoso entérico

### 3. Tratamento

Tendo em conta os diferentes mecanismos fisiopatológicos abordados anteriormente, é expectável que o tratamento da SII não seja dirigido a um único fator causal. Sendo assim, o tratamento tem como base o alívio sintomático e não a alteração do mecanismo fisiopatológico subjacente. A abordagem terapêutica baseia-se, sobretudo, na sintomatologia predominante, na intensidade dos sintomas, no grau de comprometimento funcional e nos fatores psicossociais envolvidos. Apesar das diversas opções, a maioria dos doentes tem sintomas ligeiros e são seguidos nos cuidados primários.

Os principais tratamentos farmacológicos e não farmacológicos descritos para a doença podem ser enumerados da seguinte forma:

### **3.1. Educação para a saúde/ relação médico-doente**

Antes de mais, a SII é uma doença crónica e o estabelecimento de uma boa relação médico-doente é a base para que se possa garantir um tratamento adequado e redução da procura de serviços médicos desnecessários. O doente deve ser esclarecido sobre a natureza dos seus sintomas, isto é, que são alterações funcionais e não traduzem doença grave. Muitos médicos têm tendência para subestimar queixas funcionais, sendo este um frequente entrave terapêutico.

O tratamento primário assenta na educação para a saúde, na confiança na relação estabelecida com o profissional de saúde, nas mudanças na dieta e no estilo de vida.

Apesar de não existir nenhuma recomendação específica relativamente a alterações dietéticas, muitos pacientes, como já descrito, referem intolerância a determinados alimentos e, por vezes, acabam por excluir alguns alimentos que consideram prejudiciais. Um diário alimentar pode ser uma alternativa simples para identificar alguns alimentos potencialmente despoletadores de sintomas gastrointestinais. Por exemplo, como referido anteriormente, os FODMAPs, que são moléculas osmoticamente ativas, pouco absorvidas e rapidamente fermentadas por bactérias entéricas, foram associadas por Gibson and Shepherd (2010) aos sintomas intestinais. Assim sendo, uma dieta pobre em FODMAPs pode ser uma medida simples e eficaz no controlo dos sintomas.

Na atualidade, tem havido interesse crescente pelos “testes de intolerância alimentar”, contudo a sua utilidade clínica não parece ser significativa [Spiller et al. (2007)].

Outra alteração comportamental que mostrou-se benéfica na atenuação dos sintomas gastrointestinais na SII foi o aumento da atividade física. Um estudo randomizado de Johannesson et al. (2011) com 102 doentes mostrou que os doentes que aumentaram a sua atividade física apresentaram diminuição da severidade dos sintomas e menor progressão sintomatológica ao longo do tempo em comparação com os doentes fisicamente inativos.

### **3.2. Antiespasmódicos**

Os antiespasmódicos são frequentemente utilizados na SII com o intuito de diminuir a dor abdominal aguda. Estes fármacos podem ser anticolinérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio ou relaxantes do músculo liso sem ação colinérgica. Tem-se assim, respetivamente, a butilescopolamina (10-20mg, 3-4 vezes/dia), o brometo de otilónio (40mg, 2-3 vezes/dia) e de pinavério (50-100mg, 2-3 vezes/dia), a mebeverina (200mg, 2 vezes/dia), entre outros. Na prática clínica não parece haver diferenças significativas quando à eficácia entre os diferentes fármacos.

O óleo de hortelã-pimenta (0,2mL, 3 vezes/dia, antes das refeições) é apontado como um antiespasmódico natural, que atua na redução da contração do músculo liso intestinal. Apresenta um baixo perfil de efeitos colaterais e é de venda livre. A sua eficácia na SII foi avaliada numa revisão sistemática e meta-análise de quatro ensaios controlados com placebo contendo 392 doentes [Ford et al. (2008)]. Contudo, apesar da eficácia e inocuidade aparentes, tendo em conta o nível de evidência disponível ainda não é possível indicá-lo para o tratamento de primeira linha.

### 3.3. Laxantes

Nos indivíduos com SII-O é, normalmente, recomendado um aumento da ingestão de fibras. Contudo, há pouca informação científica a confirmar este dado. Numa revisão sistemática e meta-análise de Ford et al. (2008) com dados de 12 ensaios clínicos controlados, chegou-se à conclusão que a ingestão de fibra solúvel tem um efeito ligeiramente superior em comparação ao placebo nos pacientes com SII-O, nomeadamente com a ingestão da casca de *ispaghula* (3,5-20g, 1 vez/dia), *psyllium* (3-4g, 2 vezes/dia) ou metilcelulose (2g, 2 vezes/dia). As fibras insolúveis, como o do farelo de trigo, não mostraram benefícios significativos.

Os laxantes osmóticos são frequentemente prescritos, contudo podem agravar a distensão e a dor abdominal.

### 3.4. Antidiarreicos

Na SII-D os análogos opióides apresentam-se como um tratamento eficaz, apesar de não atuarem sobre a dor ou distensão abdominal. A loperamida (2-4mg, até 4 vezes/dia) é, geralmente, o fármaco de escolha por, ao contrário da codeína e outros opióides, não causar efeitos adversos centrais, como sonolência, confusão ou dependência.

### 3.5. Antibióticos

No que concerne ao sobrecrecimento bacteriano tem sido proposto a utilização de antibióticos de largo espectro de ação, como a neomicina, a ciprofloxacina e o metronidazol, e mais recentemente a rifaximina (550mg, 3 vezes/dia, durante 10 dias), para atenuar as queixas de distensão abdominal e diarreia. Foi demonstrado por Pimentel et al. (2011) que, entre os pacientes com SII, o tratamento com o antibiótico

por duas semanas produz alívio significativo dos sintomas, nomeadamente na diminuição das fezes moles ou líquidas, distensão e dor abdominal.

Embora a utilização de antibióticos pareça ser uma medida eficaz, os estudos realizados até então têm um período curto de seguimento, não se podendo afirmar se os efeitos mantêm-se a longo prazo.

### **3.6. Antidepressivos e ansiolíticos**

Dado que, em comparação com a população geral, uma proporção significativa de doentes com SII apresenta níveis mais elevados de depressão e doenças psiquiátricas subjacentes [Osterberg et al. (2000)], é expectável que os antidepressivos sejam vulgarmente prescritos neste grupo populacional. Evidência crescente tem demonstrado que os antidepressivos, a par do seu efeito sobre o humor, têm um efeito benéfico independente sobre a perceção, ou tendência à somatização, de sensações intestinais [Olden (2005)]. Sendo assim, atualmente os antidepressivos têm sido usados como fármaco de segunda linha no tratamento da SII, pela capacidade que alguns antidepressivos têm de modular a perceção de dor.

Os antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, a imipramina ou a desipramina (iniciar com 10-50mg), são utilizados na SII-D pois um dos seus efeitos anticolinérgicos secundários é retardar a progressão do trânsito intestinal no jejuno, além de atuarem sobre a dor [Longo et al. (2011)]. Sugere-se o uso da menor dose eficaz para reduzir os efeitos secundários e abandono da terapêutica.

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), como a fluoxetina (10-20mg), a sertralina (25-100mg), a paroxetina (20-40mg) e o citalopram (20-40mg) são outra das classes de antidepressivos muito utilizada e com menos efeitos colaterais que os tricíclicos. São amplamente prescritos e bem tolerados no controlo da depressão, ansiedade e desordens da somatização, contudo com pouca evidência no que diz

respeito às alterações no trânsito intestinal ou na dor. Ensaios clínicos de Tack et al. (2006) com o citalopram mostraram ser benéfica a sua prescrição no tratamento da SII, pois verificou-se uma melhoria global da sintomatologia, nomeadamente da dor abdominal, contudo sem correlação direta com o efeito antidepressivo do fármaco.

Em termos gerais os ansiolíticos não são fármacos de eleição na SII por causarem habituação e tolerância. Contudo, na SII-D, este tipo de fármaco pode ser útil. Recentemente uma nova molécula moduladora dos recetores das benzodiazepinas, o dextofisopam em fase IIb de estudo clínico, está a ser testada quanto à sua eficácia em diferentes doses e em pacientes do sexo feminino com SII-D ou SII-M. O dextofisopam é uma molécula não hipnótica utilizada no tratamento de uma variedade de perturbações autonómicas e que tem demonstrado diminuir o trânsito intestinal em modelos animais e a dor à distensão cólica em ensaios com balão [Leventer et al. (2004)].

### 3.7. Probióticos

Como já referido, alguns estudos têm demonstrado que indivíduos com SII possuem alterações na flora intestinal, desta forma, o uso de probióticos, microrganismos vivos ou atenuados, para modular a flora intestinal parece ser uma terapêutica promissora.

Os estudos sobre esta temática foram recentemente reunidos numa meta-análise, por Moayyedi et al. (2010). Uma grande variedade de probióticos tem sido estudada, nomeadamente *Bifidobacterium infantis* [O'Mahony et al. (2005)] e uma mistura de *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve* e *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *Shermanii* [Kajander et al. (2005)].

Em termos gerais os probióticos reduziram, globalmente, os sintomas intestinais na SII, principalmente a distensão abdominal e a flatulência. Contudo, devido a variedade de estirpes e doses utilizadas nos diferentes estudos, é difícil saber que estirpe

ou combinação de estirpes é mais eficaz. Sendo assim estudos futuros deverão procurar clarificar quais as estirpes e com que dose se obtêm efeitos ótimos.

### 3.8. Moduladores intestinais da serotonina

Os recetores da 5-hidroxitriptamina (5-HT), ou recetores da serotonina, estão envolvidos na modulação de múltiplas funções motoras e sensoriais do trato intestinal [Camilleri (2009)]. Assim sendo, os antagonistas dos recetores da 5-hidroxitriptamina tipo-3 (5-HT<sub>3</sub>) e os agonistas dos recetores da 5-hidroxitriptamina tipo-4 (5-HT<sub>4</sub>) demonstraram eficácia no tratamento de múltiplos sintomas na SII.

Os antagonistas dos recetores 5-HT<sub>3</sub> retardam o trânsito intestinal, reduzem a secreção e aumentam a complacência cólica em resposta à distensão. Desta classe tem-se o alosetron (0,5-1mg 1 vez/dia), indicada para SII-D no sexo feminino e o cilansetron, para ambos os sexos. Os dois fármacos já demonstraram eficácia em grandes ensaios multicêntricos, controlados e randomizados [Chey and Cash (2005) e Rahimi et al. (2008)]. Contudo, devido a alguns raros efeitos colaterais verificados, nomeadamente colite isquémica e obstipação grave, o alosetron foi retirado do mercado americano em 2000, mas já foi reaprovaado pela *Food and Drug Administration* (FDA) com indicação restrita à SII-D intratável em doentes do sexo feminino. O cilansetron ainda não foi aprovado. Ambos não estão disponíveis no mercado europeu.

Os agonistas dos recetores da 5-HT<sub>4</sub>, como o tegaserod, pelo contrário, diminuem o tempo de trânsito intestinal por apresentarem uma atividade procinéctica com estimulação do peristaltismo. Ensaios clínicos envolvendo mais de 4000 doentes com SII-O relataram redução do desconforto, melhoria da obstipação e distensão abdominal, em comparação com o placebo [Longo et al. (2011)]. O medicamento foi, inicialmente, aprovado para o uso em doentes com SII-O do sexo feminino, contudo o fármaco foi descontinuado do mercado americano em 2007, devido à sua associação a

eventos cardio e cerebrovasculares. Dentre outros agonistas da 5-HT<sub>4</sub> o cisapride também só está disponível no mercado americano, tendo sido demonstrado poder provocar arritmias cardíacas. O prucalopride (2mg, 1 vez/dia), pelo contrário, não demonstrou aumentar a comorbilidade cardíaca [Quigley et al. (2009)], tendo sido aprovado para o uso na obstipação crónica idiopática feminina na Europa em 2009, mas ainda não está disponível em Portugal. Em desenvolvimento, com indicações restritas ao tratamento da obstipação crónica idiopática, está o velusetrag (TD-5108), em ensaios clínicos fase II, e o ATI-7505, com estudos de fase II completos, ambos agonistas 5-HT<sub>4</sub>, altamente potentes, seletivos e com reduzidos efeitos adversos até à data [Camilleri et al. (2007), Goldberg et al. (2010)].

### **3.9. Moduladores dos canais de cloro**

Os moduladores dos canais de cloro também têm sido investigados, nomeadamente o lubiprostone (24mg, 2 vezes/dia), que atua estimulando a secreção de fluidos no intestino delgado, diminuindo a sua reabsorção e promovendo o trânsito intestinal [Lunsford and Harris (2010)]. O seu uso foi aprovado pela FDA em 2006 para a obstipação crónica e, em 2008, para doentes do sexo feminino com SII-O. A *European Medicines Agency* (EMA) aprovou o estudo do fármaco em crianças.

O linaclotide é outro fármaco que estimula a secreção de cloro e bicarbonato, só que de forma indireta, por ativação da guanilato ciclase C e conseqüente aumento intracelular de monofosfato de guanosina cíclico, propiciando um aumento de secreção no lúmen intestinal e melhoria na motilidade e trânsito intestinal [Gale (2009)]. A sua segurança e eficácia tem sido demonstrada em diversos estudos e, assim como o lubiprostone, a EMA aprovou a sua investigação na população infantil.

### 3.10. Abordagem psicológica

As perturbações psicológicas, como já mencionadas anteriormente, são muito prevalentes neste grupo de doentes. Alguns estudos têm demonstrado um claro benefício sintomatológico nos doentes que recebem tratamento psicológico, nomeadamente terapia cognitiva-comportamental (TCC), psicoterapia, entre outras.

A TCC é baseada na premissa que os sintomas na SII são respostas mal adaptadas a *life-events* traumáticos ou *stress* diário. Sendo assim, o tratamento deve envolver a identificação de fatores que possam exacerbar os sintomas, numa tentativa de entender a resposta mal adaptada do doente e promover formas mais inócuas de resposta [Spiller et al. (2007)].

Um estudo de Drossman et al. (2003) analisou a eficácia clínica e segurança no tratamento da SII com TCC em comparação com a educação para a saúde e de um antidepressivo em comparação a um placebo, tendo chegado à conclusão que para doentes do sexo feminino com sintomas moderados a severos a TCC é eficaz, assim como o uso adequado de antidepressivo. Contudo, a evidência da eficácia da TCC ainda é controversa.

A TCC parece ser mais adequada aos doentes que se sentem angustiados pelos seus sintomas, que estejam abertos à ideia de que fatores psicológicos possam desempenhar um papel significativo na sua doença e que estejam dispostos à participar ativamente neste tipo de abordagem terapêutica [Hutton (2005)].

Apesar das diferentes técnicas psicológicas existentes para o tratamento da SII, o aparente benefício pode ser devido mais ao contato com o profissional durante o período de intervenção do que da técnica em si. É importante existir um controlo a longo prazo para garantir a manutenção da melhoria clínica.

### **3.11. Medicina complementar e alternativa**

Devido aos resultados insatisfatórios com o tratamento convencional, a medicina complementar e alternativa (MCA) tem tido cada vez mais popularidade. Contudo, infelizmente, a maioria dos ensaios clínicos sobre este tipo de terapia é de fraca qualidade e não tem conseguido elucidar adequadamente a sua eficácia e mecanismo de ação. Atualmente existem poucas evidências a apoiar o uso da medicina tradicional chinesa, acupuntura, meditação e reflexologia na SII.

Em relação à acupuntura, há poucos estudos de qualidade no seu âmbito para que se possa chegar a conclusões válidas. Num estudo duplamente cego de Forbes et al. (2005) com 59 doentes europeus, chegou-se à conclusão que a magnitude dos seus efeitos na melhoria dos sintomas não é suficiente para um investimento na sua utilização.

O uso de suplementos herbais também tem sido amplamente investigado. Um estudo já antigo, mas de alta qualidade metodológica, concluiu que o uso de cápsulas herbais, compostas por aproximadamente vinte ervas diferentes, era mais eficaz do que um placebo na redução dos sintomas intestinais e interferência nas atividades da vida diária na maioria dos pacientes. Em alguns casos a manutenção da melhoria clínica durou até catorze semanas após a conclusão da terapia [Bensoussan et al. (1998)]. Contudo, convém referir que as fórmulas herbais chinesas são complexas e combinam diferentes princípios ativos, sendo difícil averiguar qual a verdadeira substância relacionada com a melhoria sintomatológica e o seu mecanismo de ação.

### **3.12. Hipnose**

A hipnose é uma técnica que tem como objetivo que o paciente entre num estado de relaxamento profundo e focalização num objetivo. No caso do tratamento da SII é

utilizada uma técnica específica que permite que o doente se concentre em melhorar o seu bem-estar psicológico e os sintomas intestinais. A maioria dos protocolos de hipnoterapia consiste em doze sessões, durante um período de três meses [Palsson et al. (2002), Gonsalkorale et al. (2004), Vlieger et al. (2009)].

Há evidência a apoiar o uso da hipnoterapia para o tratamento da SII [Wu (2010)], mas a sua recomendação ainda é controversa e reservada a casos graves e refratários. Uma grande vantagem da hipnoterapia deve-se ao facto de apresentar uma ação integrada, com melhoria da qualidade de vida e da condição psicológica, além de que esta melhoria parece ser sustentada no tempo [Gonsalkorale et al. (2003)].

### **3.13. Outros**

Sendo a SII uma patologia funcional, crónica e de grande incidência, é plausível ser uma área de grande interesse para o mercado da indústria farmacêutica. Sendo assim, existem variadíssimos fármacos em estudo em diferentes fases de desenvolvimento e, cada vez mais, direcionados aos mecanismos fisiopatológicos da síndrome.

#### **3.13.1. Péptido-1 semelhante ao glucagão**

Uma das novas terapias para tratar a dor abdominal na SII é a ROSE-010, uma molécula que mimetiza a hormona intestinal péptido-1 semelhante ao glucagão (GLP-1) modulando a contração do músculo intestinal liso e, propiciando assim, a redução da dor abdominal. Num estudo randomizado, duplamente cego, com 166 doentes, Hellström et al. (2009) testaram a administração de uma ou duas doses de ROSE-010 subcutânea ou placebo tendo verificado, em termos de alívio das crises de dor, que o grupo tratado com ROSE-010, independentemente da dose, respondeu favoravelmente. Recentemente, um estudo fase II de Camilleri et al. (2012) em doentes do sexo feminino

com SII-O, que pretendia avaliar a farmacodinâmica, farmacocinética e segurança do medicamento, não conseguiu obter resultados inequívocos do potencial terapêutico do fármaco, apesar de sugerir um potencial alívio dos sintomas por acelerar o trânsito cólico.

### **3.13.2. Gabapentinóides**

Os gabapentinóides (gabapentina, pregabalina) estão indicados para dor neuropática e fibromialgia, sendo que alguns doentes com SII respondem bem à sua administração. Um estudo de Ohashi-Doi et al. (2010) mostra que a pregabalina diminui o limiar nociceptivo cólico à distensão.

### **3.13.3. Agentes opióides**

Os agonistas dos recetores dos opióides-k de ação periférica também têm sido estudados por estarem envolvidos na percepção visceral à distensão. Existem nesta classe o fedotozine, que demonstrou eficácia em estudos preliminares no tratamento da SII e da dispepsia funcional [Lembo (2006)], e o asimadoline que, até à data, tem mostrado um bom perfil de segurança em doentes com SII-D, em ensaios clínicos de fase III [Mangel and Hicks (2012)].

### **3.13.4. Moduladores dos recetores da corticotropina e colecistoquina**

Como já mencionado no capítulo sobre a fisiopatologia, a CRH e a CCK são mediadores da resposta ao *stress* a nível intestinal e a sua manipulação pode ser útil no tratamento de disfunções gastro intestinais, nomeadamente da SII.

Sendo assim, estudos têm sido realizados em busca de uma possível molécula antagonista dos recetores da CCK, que atue na modulação da hipersensibilidade visceral e dismotilidade intestinal. A dexloxiglumida é um potente e seletivo antagonista da CCK-1 estando em análise num estudo fase III (*Darwin Study*) para averiguar a

segurança e eficácia do fármaco em doentes com SII-O. Até à data, os resultados sobre a sua eficácia são controversos [Cremonini et al. (2005)].

Outro fármaco em estudo é um antagonista dos recetores tipo 1 do fator de libertação da corticotropina (CRF-1), o pexacerfont (BMS-562086), neste momento em fase II de desenvolvimento em doentes do sexo feminino com SII-D.

### **3.13.5. Agentes $\beta$ -adrenérgicos**

Outra nova molécula em desenvolvimento - o solabegron- é um agonista seletivo dos recetores  $\beta_3$ -adrenérgicos com efeito analgésico a nível visceral. No estudo de Schemann et al. (2010) sobre o mecanismo de ação do fármaco sobre os neurónios submucosos, chegou-se à conclusão que o seu uso pode reduzir a hiperexcitabilidade dos neurónios entéricos e, por este meio, diminuir a sensação de dor.

### **3.13.6. Moduladores imunes**

Os estabilizadores dos mastócitos voltaram a ser estudados devido à evidência crescente da existência de um infiltrado inflamatório a nível intestinal nos doentes com SII. Neste sentido tem sido encorajado o estudo do cromoglicato de sódio, ou seja, um inibidor da desgranulação dos mastócitos [Philpott et al. (2011)].

A mesalazina, vulgarmente utilizada na doença inflamatória intestinal (DII), também tem sido analisada para o tratamento da SII. Segundo Dorofeyev et al. (2011), a mesalazina é eficaz na redução da intensidade e duração da dor e na melhoria histológica de algumas características da mucosa intestinal que, aparentemente, se verificam mais frequentemente na população com SII.

### **3.13.7. Extrato de curcumina**

Um suplemento dietético com extrato de curcumina, popularmente conhecido por diversas propriedades terapêuticas, também está em investigação- fase IV, para o

tratamento sintomático da SII. Contudo, a sua eficácia é muito controversa e segundo Brinkhaus B et al. (2005) o seu uso não mostrou nenhuma eficácia terapêutica num estudo randomizado, duplamente cego, com 106 doentes.

**Tabela 5 - Resumo terapêutico para SII**

<b>Obstipação</b>	<b>Diarreia</b>	<b>Distensão abdominal</b>	<b>Dor</b>
<b>Fibra solúvel (1ª linha)</b> (casca de <i>ispaghula</i> , <i>psyllium</i> , metilcelulose)	<b>Análogos opióides (1ª linha)</b> (loperamida)	<b>Antibióticos</b> (rifaximina, neomicina, ciprofloxacina, metronidazol)	<b>Antiespasmódicos (1ª linha)</b> (mebeverina, brometo de otilonio, pinavério, óleo de hortelã pimenta)
<b>Agonistas dos recetores da 5-HT<sub>4</sub> (2ª linha)</b> (tegaserod <sup>†</sup> , cisapride <sup>†</sup> , prucalopride*, velusetrog <sup>§</sup> , ATI-7505*)	<b>Antagonistas dos recetores 5-HT<sub>3</sub> (2ª linha)</b> (alosetron <sup>†</sup> , cilasetron <sup>†</sup> )	<b>Probióticos</b>	<b>Antidepressivos (2ª linha)</b> (imipramida, amitriptilina, desipramina, citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina)
<b>Moduladores dos canais de cloro</b> (lubiprostone <sup>†</sup> , linaclotide*)	<b>Antibióticos</b> (rifaximina, neomicina, ciprofloxacina, metronidazol)		<b>Tratamentos psicológicos/hipnose (2ª linha)</b>
<b>Antagonistas dos recetores da CCK-1</b> (dexloxiplumida*)	<b>Antidepressivos</b> (imipramida, amitriptilina, desipramina)		<b>Ansiolíticos</b> (dextofisopam*)
	<b>Ansiolíticos</b> (dextofisopam*)		<b>Péptido-1 semelhante ao glucagão</b> (ROSE-10*)
	<b>Antagonistas dos recetores da CRF-1</b> (pexacerfont*)		<b>Gabapentinóides</b> (gabapentina, pregabalina)
			<b>Agentes opióides</b> (fedotozine*, asimodoline*)
			<b>Antagonistas dos recetores da CCK-1</b> (dexloxiplumida*)
			<b>Agentes β-adrenérgicos</b> (solabegron*)
			<b>Moduladores imunes</b> (cromoglicato de sódio*, mesalazina*)

**Educação para a saúde/ Relação médico-doente / Alteração do estilo de vida**

\* Em estudo

† Não disponível no mercado europeu

‡ Retirado do mercado por efeitos colaterais

§ Disponível no mercado europeu, mas não em Portugal

#### 4. Conclusão

Face à revisão realizada sobre o tema pode-se concluir que a SII é uma patologia de elevada importância clínica, social e económica. Isto deve-se a grande incidência que apresenta, aos custos diretos e indiretos que acarreta e consequente redução da qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Com a introdução dos critérios de *Manning* e possibilidade de diagnóstico positivo da síndrome, até aos atuais critérios de *Rome III*, a investigação fisiopatológica percorreu um longo caminho estando, atualmente, num caminho divergente e cada vez mais específico.

A estratégia terapêutica é dirigida a sintomatologia dominante, a gravidade das manifestações e aos fatores clínicos e psicossociais associados. O alicerce do tratamento baseia-se no estabelecimento de uma boa relação médico-doente, sendo este o fator mais importante para um bom controlo da doença e tranquilização do doente face à benignidade da SII.

O desenvolvimento de novos fármacos é uma realidade cada vez mais presente. Contudo, é importante assegurar a segurança e custo-efetividade do fármaco, dado não se tratar de uma doença fatal.

Em suma, apesar de toda a literatura revista, muitas questões sobre o funcionamento da doença ainda perduram. Não que seja simples, mas ainda é necessário tentar unificar o que já foi investigado sobre a fisiopatologia da síndrome num mecanismo-base e assim, talvez, se torne possível desenvolver uma terapêutica que assente na modificação da história natural da doença.

## Referências

- Akbar A, Walters JRF, Ghosh S (2009) Review article: visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: molecular mechanisms and therapeutic agents. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 30:423-435
- Anda R, Felitti V, Bremner J, Walker J, Whitfield C, Perry B, Dube S, Giles W (2006) The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 256:174-186
- Azpiroz F, Bouin M, Camilleri M, Mayer EA, Poitras P, Serra J, Spiller RC (2007) Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders. *Neurogastroenterology & Motility* 19:62-88
- Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R (2004) Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 126:693-702
- Bengtson M-B, Rønning T, Vatn MH, Harris JR (2006) Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut* 55:1754-1759
- Bennett EJ, Tennant CC, Piesse C, Badcock C-A, Kellow JE (1998) Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. *Gut* 43:256-261
- Bensoussan A, Talley NJ, Hing M, Menzies R, Guo A, Ngu M (1998) Treatment of Irritable Bowel Syndrome With Chinese Herbal Medicine. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 280:1585-1589
- Bonaz B, Baciú M, Papillon E, Bost R, Gueddah N, Le Bas JF, Fournet J, Segebarth C (2002) Central processing of rectal pain in patients with irritable bowel syndrome: an fMRI study. *Am J Gastroenterol* 97:654-661
- Brandt L, Chey W, Foxx-Orenstein A (2009) An evidence-based systematic review of the management of irritable bowel syndrome in North America :American College of Gastroenterology, Task Force on IBS. *Am J Gastroenterol* 104:S1-S35
- Brinkhaus B, Hentschel C, Von Keudell C, Schindler G, Lindner M, Stützer H, Kohnen R, Willich SN, Lehmacher W, EG H (2005) Herbal medicine with curcuma and fumitory in the treatment of irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Scandinavian Journal Of Gastroenterology* 8:936-43
- Caldarella MP, Milano A, Laterza F, Sacco F, Balatsinou C, Lapenna D, Pierdomenico SD, Cucurullo F, Neri M (2005) Visceral Sensitivity and Symptoms in Patients with Constipation- or Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS): Effect of a Low-Fat Intraduodenal Infusion. *Am J Gastroenterol* 100:383-389
- Camilleri M (2009) Serotonin in the gastrointestinal tract. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 16:53-59 10.1097/MED.0b013e32831e9c8e
- Camilleri M, McKinzie S, Busciglio I, Low PA, Sweetser S, Burton D, Baxter K, Ryks M, Zinsmeister AR (2008) Prospective Study of Motor, Sensory, Psychologic, and Autonomic Functions in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 6:772-781.e5
- Camilleri M, Vazquez-Roque M, Iturrino J, Boldingh A, Burton DD, McKinzie S, Wong BS, Rao AS, Kenny E, Mansson M, Zinsmeister AR (2012) Effect of a Glucagon-Like Peptide I Analog, ROSE-010, on Gastrointestinal Motor Functions in Females with Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*
- Camilleri M, Vazquez-roque MI, Burton D, Ford T, McKinzie S, Zinsmeister AR, Druzgala P (2007) Pharmacodynamic effects of a novel prokinetic 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist, ATI-7505, in humans. *Neurogastroenterology & Motility* 19:30-38
- Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Barbara G, Beck P, Bunnett NW, Sharkey KA, Ferraz JGP, Shaffer E, Vergnolle N (2007) Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *The Journal of Clinical Investigation* 117:636-647

- Chey WD, Cash BD (2005) Cilansetron: a new serotonergic agent for the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 14:185-193
- Chey WY, Jin HO, Lee MH, Sun SW, Lee KY (2001) Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol* 96:1499-1506
- Chitkara DK, van Tilburg MAL, Blois-Martin N, Whitehead WE (2008) Early Life Risk Factors That Contribute to Irritable Bowel Syndrome in Adults: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol* 103:765-774
- Cole SJ, Duncan HD, Claydon AH, Austin D, Bowling TE, Silk DBA (2002) Distal Colonic Motor Activity in Four Subgroups of Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Digestive Diseases and Sciences* 47:345-355
- Creed F, Tomenson B, Guthrie E, Ratcliffe J, Fernandes L, Read N, Palmer S, Thompson DG (2008) The relationship between somatisation and outcome in patients with severe irritable bowel syndrome. *Journal of Psychosomatic Research* 64:613-620
- Cremonini F, Camilleri M, McKinzie S, Carlson P, Camilleri CE, Burton D, Thomforde G, Urrutia R, Zinsmeister AR (2005) Effect of CCK-1 Antagonist, Dexloxyglumide, in Female Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Pharmacodynamic and Pharmacogenomic Study. *Am J Gastroenterol* 100:652-663
- Delvaux M (2002) Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gut* 51:i67-i71
- Dorofeyev A, Kiriyan E, Vasilenko I, Rassokhina O, Elin A (2011) Clinical, endoscopic and morphological efficacy of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 4:141-53
- Drossman D, Corraziari E, Delvaux M (2006) Rome III: The functional Gastrointestinal Disorders. Virginia: DcLean
- Drossman D, Dumitrascu D (2006) Rome III: New Standart for Functional Gastrointestinal Disorders. *J. Gastrointestin Liver Dis* 15:237-241
- Drossman DA (2011) Abuse, Trauma, and GI Illness: Is There a Link[quest]. *Am J Gastroenterol* 106:14-25
- Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE (2002) AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 123:2108-2131
- Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, Diamant NE, Dalton CB, Duncan S, Emmott S, Proffitt V, Akman D, Frusciant K, Le T, Meyer K, Bradshaw B, Mikula K, Morris CB, Blackman CJ, Hu Y, Jia H, Li JZ, Koch GG, Bangdiwala SI (2003) Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 125:19-31
- Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC (2003) Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 125:1651-1659
- Felitti FVJ, Anda MSRF, Nordenberg Md D, Williamson Ms PDF, Spitz Ms MPHAM, Edwards Ba V, Koss PhD MP, Marks Md MPHJS (1998) Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *American Journal of Preventive Medicine* 14:245-258
- Forbes A, Jackson S, Walter C (2005) Acupuncture for irritable bowel syndrome: A blinded placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol* 26:4040-4
- Ford A, Talley N, Spiegel B (2008) Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 337:1388-1392,
- Ford AC, Talley NJ, Veldhuyzen van Zanten SJO, Vakil NB, Simel DL, Moayyedi P (2008) Will the History and Physical Examination Help Establish That Irritable Bowel Syndrome Is Causing This Patient's Lower Gastrointestinal Tract Symptoms? *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 300:1793-1805
- Gale J (2009) The use of novel promotility and prosecretory agents for the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. *Advances in Therapy* 26:519-530
- Gibson PR, Shepherd SJ (2010) Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 25:252-258

Goldberg M, Li YP, Johanson JF, Mangel AW, Kitt M, Beattie DT, Kersey K, Daniels O (2010) Clinical trial: the efficacy and tolerability of velusetrag, a selective 5-HT<sub>4</sub> agonist with high intrinsic activity, in chronic idiopathic constipation – a 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose–response study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 32:1102-1112

Gonsalkorale WM, Miller V, Afzal A, Whorwell PJ (2003) Long term benefits of hypnotherapy for irritable bowel syndrome. *Gut* 52:1623-1629

Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, Whorwell PJ, Hutchinson IV (2003) Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut* 52:91-93

Grant TW (2006) The Road to Rome. *Gastroenterology* 130:1552-1556

Grudell ABM, Camilleri M, Carlson P, Gorman H, Ryks M, Burton D, Baxter K, Zinsmeister AR (2008) An exploratory study of the association of adrenergic and serotonergic genotype and gastrointestinal motor functions. *Neurogastroenterology & Motility* 20:213-219

Grundmann O, Yoon SL (2010) Irritable bowel syndrome: Epidemiology, diagnosis and treatment: An update for health-care practitioners. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 25:691-699

Gwee Ka (2005) Irritable bowel syndrome in developing countries – a disorder of civilization or colonization? *Neurogastroenterology & Motility* 17:317-324

Hellström PM, Hein J, Bytzer P, Björnsson E, Kristensen J, Schambye H (2009) Clinical trial: the glucagon-like peptide-1 analogue ROSE-010 for management of acute pain in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 29:198-206

Houghton LA, Lea R, Agrawal A, Reilly B, Whorwell PJ (2006) Relationship of Abdominal Bloating to Distention in Irritable Bowel Syndrome and Effect of Bowel Habit. *Gastroenterology* 131:1003-1010

Houghton LA, Whorwell PJ (2005) Towards a better understanding of abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterology & Motility* 17:500-511

Hutton J (2005) Cognitive behaviour therapy for irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17:11-4

Inadomi JM, Fennerty MB, Bjorkman D (2003) The economic impact of irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 18:671-682

Johannesson E, Simrén M, Strid H, Bajor A (2011) Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *The American Journal of Gastroenterology* 106:915-922

Jones RCW, Xu L, Gebhart GF (2005) The Mechanosensitivity of Mouse Colon Afferent Fibers and Their Sensitization by Inflammatory Mediators Require Transient Receptor Potential Vanilloid 1 and Acid-Sensing Ion Channel 3. *The Journal of Neuroscience* 25:10981-10989

Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Farkkila M, Korpela R (2005) A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 22:387-394

Karantanos T, Markoutsaki T, Gazouli M, Anagnou N, Karamanolis D (2010) Current insights in to the pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome. *Gut Pathogens* 2:3

Kim HJ, Camilleri M, Carlson PJ, Cremonini F, Ferber I, Stephens D, McKinzie S, Zinsmeister AR, Urrutia R (2004) Association of distinct  $\alpha$ 2 adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut* 53:829-837

Kruis W, Thieme C, Weinzierl M (1984) A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology* 87:1-7

Lee H, Pimentel M (2006) Bacteria and irritable bowel syndrome; the evidence for small intestinal bacterial overgrowth. *Curr Gastroenterol Rep* 8:305-31

Lembo A (2006) Peripheral opioids for functional GI disease: a reappraisal. *Dig Dis* 24 (1-2):91-8

- Leventer S, Kucharik R, Keogh J (2004) The potential of dextroisopropamide for treatment of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 99(10 Suppl. 5):S279
- Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, Feld SI, Talley NJ, Corey LA (2001) Irritable Bowel Syndrome in Twins: Heredity and Social Learning Both Contribute to Etiology. *Gastroenterology* 121:799-804
- Lewis SJ, Heaton KW (1997) Stool Form Scale as a Useful Guide to Intestinal Transit Time. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 32:920-924
- Lin C (2005) Brain Responses to Visceral and Somatic Stimuli in Irritable Bowel Syndrome: a Central Nervous System Disorder? *Gastroenterology Clinics of North America* 34:271-279
- Lin C (2011) The Role of Stress on Physiologic Responses and Clinical Symptoms in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 140:761-765.e5
- Locke G, Zinsmeister A, Talley N, Fett S, Melton J (2000) Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc* 75:907-912
- Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J (2011) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw Companies
- Longstreth GF (2005) Definition and Classification of Irritable Bowel Syndrome: Current Consensus and Controversies. *Gastroenterology Clinics of North America* 34:173-187
- Longstreth GF, Hawkey CJ, Mayer EA, Jones RH, Naesdal J, Wilson IK, Peacock RA, Wiklund IK (2001) Characteristics of patients with irritable bowel syndrome recruited from three sources: implications for clinical trials. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 15:959-964
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC (2006) Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 130:1480-1491
- Lunsford T, Harris L (2010) Lubiprostone: evaluation of the newest medication for the treatment of adult women with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Inst J Womens Health* 2:361-74
- Lupascu A, Gabrielli M, Lauritano EC, Scarpellini E, Santoliquido A, Cammarota G, Flore R, Tondi P, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A (2005) Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 22:1157-1160
- Malinen E, Rinttilä T, Kajander K, Matto J, Kassinen A, Krogius L, Saarela M, Korpela R, Palva A (2005) Analysis of the Fecal Microbiota of Irritable Bowel Syndrome Patients and Healthy Controls with Real-Time PCR. *Am J Gastroenterol* 100:373-382
- Mangel A, Hicks G (2012) Asimadoline and its potential for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a review. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 5:1-10
- Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF (1978) Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *BMJ* 2:653-654
- Markoutsaki T, Karantanos T, Gazouli M, Anagnou NP, Karamanolis DG (2011) 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Gene Polymorphisms and Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology* 45:514-517
- Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Moayyedi P, Collins SM, Investigators WHS (2010) Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut* 59:605-611
- Mayer EA, Naliboff BD, Chang L, Coutinho SV (2001) V. Stress and irritable bowel syndrome. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 280:G519-G524
- Mertz H, Morgan V, Tanner G (2000) Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology* 118:842-848
- Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, Quigley EMM (2010) The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 59:325-332

- Munakata J, Naliboff B, Harraf F (1997) Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 112:55-63
- O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F, Quigley EMM (2005) Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 128:541-551
- Ohashi-Doi K, Gale JD, Kurebayashi Y (2010) Pregabalin inhibits accelerated defecation and decreased colonic nociceptive threshold in sensitized rats. *European Journal of Pharmacology* 643:107-112
- Olden K (2005) The use of antidepressants in functional gastrointestinal disorders: new uses for old drugs. *CNS Spectr* 10:891-6
- Osterberg E, Blomquist L, Krakau I, Weinryb RM, Asberg M, Hultcrantz R (2000) A population study on irritable bowel syndrome and mental health. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 35:264-268
- Palsson O, Turner M, Johnson D, Burnett C, Whitehead W (2002) Hypnosis Treatment for Severe Irritable Bowel Syndrome: Investigation of Mechanism and Effects on Symptoms. *Digestive Diseases and Sciences* 47:2605-2614
- Park M-I, Camilleri M (2005) Genetics and Genotypes in Irritable Bowel Syndrome: Implications for Diagnosis and Treatment. *Gastroenterology Clinics of North America* 34:305-317
- Peters G, Bagen J (1944) The irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 3:399-402
- Philpott H, Gibson P, Thien F (2011) Irritable bowel syndrome - An inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac Allergy* 1:36-42
- Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Bortey E, Forbes WP (2011) Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation. *New England Journal of Medicine* 364:22-32
- Pimentel M, Lin HC, Enayati P, van den Burg B, Lee H-R, Chen JH, Park S, Kong Y, Conklin J (2006) Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 290:G1089-G1095
- Powell R (1818) On certain painful afflictions of the intestinal canal. *Med Trans Roy Coll Phys* 6:616-626
- Quigley E, Fried M, GWEE KA (2009) World Gastroenterology Organisation Global Guideline: irritable bowel syndrome: a global perspective. . *World Gastroenterology Organisation (WGO)* 2-23
- Quigley EMM, Vandeplasseche L, Kerstens R, Ausma J (2009) Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation – a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 29:315-328
- Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M (2008) Efficacy and tolerability of alosetron for the treatment of irritable bowel syndrome in women and men: A meta-analysis of eight randomized, placebo-controlled, 12-week trials. *Clinical Therapeutics* 30:884-901
- Rapps N, van Oudenhove L, Enck P, Aziz Q (2008) Brain imaging of visceral functions in healthy volunteers and IBS patients. *Journal of Psychosomatic Research* 64:599-604
- Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, Nomura T, Satake M, Endo Y, Shoji T, Karahashi K, Hongo M, Fukudo S (2004) Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 53:958-964
- Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR (2002) The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 97:1910-1915
- Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, Gemmen E, Shah S, Avdic A, Rubin R (2002) The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 122:1500-1511
- Sanger GJ, Lin Chang, Bountra C, Houghton LA (2010) Challenges and prospects for pharmacotherapy in functional gastrointestinal disorders. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 3:291-305

- Schemann M, Hafsi N, Michel K, Kober OI, Wollmann J, Li Q, Zeller F, Langer R, Lee K, Celtek S (2010) The  $\beta$ 3-Adrenoceptor Agonist GW427353 (Solabegron) Decreases Excitability of Human Enteric Neurons via Release of Somatostatin. *Gastroenterology* 138:266-274
- Serra J, Salvioli B, Azpiroz F, Malagelada JR (2002) Lipid-induced intestinal gas retention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 123:700-706
- Silverman D, Munakata J, Ennes H (1997) Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology* 112:64-72
- Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudgill N, Whorwell P (2007) Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 56:1770-1798
- Spiller R, Garsed K (2009) Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 136:1979-1988
- Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR (2000) Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 47:804-811
- Steens J, Van Der Schaar PJ, Penning C, Brussee J, Masclee AAM (2002) Compliance, tone and sensitivity of the rectum in different subtypes of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility* 14:241-247
- Sykes MA, Blanchard EB, Lackner J, Keefer L, Krasner S (2003) Psychopathology in Irritable Bowel Syndrome: Support for a Psychophysiological Model. *Journal of Behavioral Medicine* 26:361-372
- Tack J, Broekaert D, Fischler B, Oudenhove LV, Gevers AM, Janssens J (2006) A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut* 55:1095-1103
- Tanaka T, Manabe N, Hata J, Kusunoki H, Ishii M, Sato M, Kamada T, Shiotani A, Haruma K (2008) Characterization of autonomic dysfunction in patients with irritable bowel syndrome using fingertip blood flow. *Neurogastroenterology & Motility* 20:498-504
- Törnblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B (2002) Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 123:1972-1979
- Van der Veek PJJ, Van den Berg M, de Kroon YE, Verspaget HW, Masclee AAM (2005) Role of Tumor Necrosis Factor-[alpha] and Interleukin-10 Gene Polymorphisms in Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 100:2510-2516
- Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Vos R, Holvoet L, Demyttenaere K, Tack J (2011) Risk factors for impaired health-related quality of life in functional dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 33:261-274
- Vandvik PO, Wilhelmsen I, Ihlebæk C, Farup PG (2004) Comorbidity of irritable bowel syndrome in general practice: a striking feature with clinical implications. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 20:1195-1203
- Videolock E, Mayer E, Naliboff B (2010) Childhood trauma and abuse is associated with an increased vulnerability for multiple somatic symptoms including irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology* 138-suppl:
- Villoria A, Azpiroz F, Soldevilla A, Perez F, Malagelada J-R (2008) Abdominal Accommodation: A Coordinated Adaptation of the Abdominal Wall to Its Content. *Am J Gastroenterol* 103:2807-2815
- Vlieger AM, van den Berg MM, Menko-Frankenhuis C, Bongers MEJ, Tromp E, Benninga MA (2009) No Change in Rectal Sensitivity After Gut-Directed Hypnotherapy in Children With Functional Abdominal Pain or Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 105:213-218
- Wahnschaffe U, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R (2007) Predictors of Clinical Response to Gluten-Free Diet in Patients Diagnosed With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 5:844-850
- Wang L-H, Fang X-C, Pan G-Z (2004) Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 53:1096-1101

Willert RP, Woolf CJ, Hobson AR, Delaney C, Thompson DG, Aziz Q (2004) The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-methyl-d-aspartate receptor. *Gastroenterology* 126:683-692

Wu J (2010) Complementary and alternative medicine modalities for the treatment of irritable bowel syndrome: facts or myths? *Gastroenterol Hepatol* 6:705-11