

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Plantas e Produtos Vegetais com Ação no
Sistema Digestivo**

**Distúrbios Funcionais Gastrointestinais: Dispepsia
Funcional e Síndrome do Intestino Irritável**

Adriana Marisa Gomes Anísio

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2020

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Plantas e Produtos Vegetais com Ação no
Sistema Digestivo
Distúrbios Funcionais Gastrointestinais: Dispepsia
Funcional e Síndrome do Intestino Irritável**

Adriana Marisa Gomes Anísio

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada
à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Professora Auxiliar, Doutora Rita Maria Oliveira
Trindade dos Santos Serrano**

2020

Resumo

As patologias do trato gastrointestinal são consideradas um importante problema de saúde pública que acomete grande parte da população mundial.

Estas doenças podem ser subdivididas em: distúrbios funcionais gastrointestinais, como a dispepsia funcional e a síndrome do intestino irritável, doenças inflamatórias intestinais, doenças do esôfago e doenças ácido-pépticas.

No diagnóstico dos distúrbios funcionais gastrointestinais utilizam-se os Critérios de Roma IV, estes têm por base a presença de sintomas característicos e resultados objetivos de um número limitado de testes e investigações diagnósticas padrão.

Estes critérios definem distúrbios funcionais gastrointestinais como condições da interação intestino-cérebro.

A dispepsia funcional é uma condição que apresenta sintomas crônicos ou recorrentes ao nível da região gastroduodenal. Os sintomas geralmente incluem dor ou desconforto epigástrico, náuseas, eructações, saciedade precoce e inchaço.

A dispepsia funcional classifica-se em dois subtipos, a síndrome do desconforto pós-prandial e a síndrome da dor epigástrica.

A síndrome do intestino irritável é definida como um distúrbio intestinal funcional caracterizado por apresentar dor ou desconforto abdominal e alterações no fluxo intestinal sem a identificação de anormalidades estruturais.

Com uma relativa escassez de opções farmacológicas e um número reduzido de estudos sobre estas doenças gastrointestinais, torna-se necessário o desenvolvimento de medidas terapêuticas para estas doenças, sendo a fitoterapia uma das alternativas mais utilizadas.

As plantas medicinais com valor terapêutico nos distúrbios funcionais gastrointestinais agrupam-se, tendo em conta os seus constituintes mais proeminentes e os seus efeitos farmacológicos, em: amara, amara-aromática, amara-acria, plantas com alcaloides espasmolíticos e plantas com outros constituintes.

A combinação de preparações à base de plantas é uma característica típica da fitoterapia, destas destacam-se o STW-5 e o Rikkunshi-to.

Com base na evidência científica é possível concluir que o óleo de hortelã-pimenta é eficaz no tratamento da dispepsia funcional (em combinação com o óleo de alcaravia) e da síndrome do intestino irritável (óleo utilizado isoladamente), uma vez que proporciona uma melhoria global dos sintomas característicos destas patologias.

Palavras-chave: Fitoterapia, Distúrbios Funcionais Gastrointestinais, Dispepsia Funcional, Síndrome do Intestino Irritável, Hortelã-pimenta.

Abstract

Gastrointestinal tract pathologies are considered an important public health problem that affects a large part of the world population.

These diseases can be subdivided into functional gastrointestinal disorders, such as functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, inflammatory bowel diseases, diseases of the oesophagus and acid-peptic diseases.

In the diagnosis of gastrointestinal functional disorders, the Rome IV Criteria are used, which are based on the presence of characteristic symptoms and objective results of a limited number of standard diagnostic tests and investigations.

These criteria define gastrointestinal functional disorders as conditions of the gut-brain interaction.

Functional dyspepsia is a condition that presents chronic or recurrent symptoms at the level of the gastroduodenal region, the symptoms usually include pain or epigastric discomfort, nausea, eructation, early satiety and swelling.

Functional dyspepsia is classified into two subtypes, the postprandial distress syndrome and the epigastric pain syndrome.

Irritable bowel syndrome is defined as a functional bowel disorder characterized by abdominal pain or discomfort and changes in intestinal flow without identifying structural abnormalities.

With a relative absence of pharmacological options and a reduced number of studies on these gastrointestinal diseases, it is necessary to develop therapeutic measures for these diseases, with phytotherapy being one of the most used alternatives.

Medicinal plants with therapeutic value in gastrointestinal functional disorders are grouped, considering their most prominent constituents and their pharmacological effects, in: amara, amara-aromatica, amara-acria, plants with spasmolytic alkaloids and plants with other constituents.

Combining herbal preparations is a typical characteristic of phytotherapy, of which STW-5 and Rikkunshi-to stand out.

Based on scientific evidence it is possible to conclude that peppermint oil is effective in the treatment of functional dyspepsia (combined with caraway oil) and irritable bowel syndrome (peppermint oil used alone), since it provides an overall improvement in characteristic symptoms of these pathologies.

Keywords: Phytotherapy, Functional Gastrointestinal Disorders, Functional Dyspepsia, Irritable Bowel Syndrome, Peppermint.

Agradecimentos

À Professora Rita Serrano por se mostrar sempre disponível e aceitar as minhas sugestões.

Ao meu pai e à Susana pelo apoio incondicional.

À minha mãe, que não estando presente, sei que estará muito orgulhosa de mim.

Ao João por acreditar sempre que eu sou capaz mesmo quando eu deixo de acreditar.

Aos meus amigos da faculdade por tornarem tudo mais fácil.

Às minhas amigas por estarem sempre por perto.

Ao Yoshi, o meu fiel companheiro.

Abreviaturas, siglas e acrónimos:

ADT – Antidepressivos tricíclicos

BSS - *Bristol Stool Scale* (Escala de Bristol)

CGI– *Clinical Global Impressions Scale*

COLM – *Capsules Containing Caraway Oil and L-menthol* (Cápsula contendo óleo de alcaravia e L-Mentol)

COX - Ciclooxygenase

DF – Dispepsia Funcional

DRGE - Doença do Refluxo Gastroesofágico

EPS - *Epigastric Pain Syndrome* (Síndrome da dor epigástrica)

FGID – *Functional Gastrointestinal Disorders* (Distúrbios Funcionais Gastrointestinais)

GOS - *Global Overall Symptom Scale*

ISRS – Inibidores seletivos da recaptção de serotonina

NDI - *Nepean Dyspepsia Index*

NNT - *Number needed to treat* (Número necessário para tratar)

PO – *Peppermint Oil* (Óleo de hortelã-pimenta)

SDP - Síndrome do desconforto pós-prandial

SII – Síndrome do Intestino Irritável

SII-D - Síndrome do Intestino Irritável com diarreia

SII-M - Síndrome do Intestino Irritável com padrão misto ou cíclico

SII-NC - Síndrome do Intestino Irritável não classificável

SII-O - Síndrome do Intestino Irritável com obstipação

SII-PI - Síndrome do Intestino Irritável pós-infecioso

TCC - Terapia cognitiva-comportamental

TISS – *Total IBS Symptom Score* (Pontuação global de sintomas de SII)

Índice

1	Introdução	10
2	Objetivos da monografia.....	11
3	Métodos.....	11
4	Principais Domínios Clínicos em Gastroenterologia	11
5	Distúrbios Gastrointestinais Funcionais	12
5.1	Critérios de Roma.....	13
5.1.1	Critérios de Roma IV	14
6	Dispepsia Funcional	15
6.1	Definição	15
6.2	Epidemiologia.....	15
6.3	Sinais e sintomas da Dispepsia Funcional.....	16
6.4	Diagnóstico da Dispepsia Funcional	16
6.5	Classificação	16
6.6	Características fisiopatológicas	16
7	Síndrome do Intestino Irritável	18
7.1	Definição	18
7.2	Epidemiologia.....	18
7.3	Sinais e sintomas da SII.....	19
7.4	Diagnóstico da SII	19
7.5	Classificação	20
7.5.1	Escala de Forma de Fezes de Bristol:	21
7.6	Características fisiológicas	23
8	Tratamento Farmacológico dos Distúrbios Funcionais Gastrointestinais	24
8.1	Tratamento Farmacológico da Dispepsia Funcional	24
8.2	Tratamento Farmacológico da Síndrome do Intestino Irritável.....	26
8.2.1	Sintomas gerais	26

8.2.2 Sintomas específicos	28
8.3 Abordagem psicológica	28
9 A Fitoterapia na atualidade	28
9.1 Plantas utilizadas na terapêutica dos Distúrbios Funcionais Gastrointestinais	28
9.1.1 Mecanismo de ação e Uso terapêutico	29
9.2 Produtos à bases de plantas utilizados na terapia dos Distúrbios Funcionais Gastrointestinais	33
9.2.1 O desenvolvimento do STW-5.....	33
9.2.2 Rikkunshi-to, um medicamento Kampo	36
10 A Hortelã-pimenta: evidência científica quanto à sua efetividade.....	37
10.1 A hortelã-pimenta	37
10.1.1. O óleo de hortelã-pimenta.....	37
10.2 Efeitos terapêuticos da hortelã-pimenta na SII.....	40
10.3 Efeitos terapêuticos da hortelã-pimenta na DF.....	38
11 Considerações finais.....	43
Referências Bibliográficas	45

Índice de Figuras:

Figura 1 Sete tipos de fezes de acordo com a Escala de Bristol.....	21
Figura 2 Estabelecimento dos subtipos de SII de acordo com a Escala de Bristol.....	22
Figura 3 Composição do Rikkunshi-to e do STW-5.....	36

Índice de Tabelas:

Tabela 1 Efeitos terapêuticos da hortelã-pimenta na DF: Uma revisão sistemática.....	39
Tabela 2 Efeitos terapêuticos da hortelã-pimenta na SII: Uma revisão sistemática.....	41

1 Introdução

Os distúrbios funcionais gastrointestinais (FGID) classificam-se, de acordo com os critérios de Roma IV, pela combinação dos seguintes sintomas: distúrbio da motilidade, hipersensibilidade visceral, alteração da função mucosa e imunológica, alteração da microbiota intestinal e alteração no processamento do sistema nervoso central. (1)

A relevância dos FGID e o seu impacto na qualidade de vida de muitos doentes tem-se tornado um tópico cada vez mais importante em gastroenterologia. Um número significativo de doentes que sofrem com este problema recorrem a terapias complementares e alternativas para manter os sintomas controlados, o que leva a uma necessidade de se recorrer a uma revisão dos dados clínicos para identificar tratamentos alternativos para essas doenças que demonstrem segurança e eficácia. (2)

Surge então a questão se existem medicamentos à base de plantas disponíveis para os quais, por um lado, foi demonstrada equivalência à terapêutica farmacológica habitualmente prescrita e por outro, se são igualmente eficazes em ambos DF e SII. (3)

Sabe-se que a fitoterapia é uma opção terapêutica com uma grande tradição e com abordagens distintas em diferentes regiões do mundo, algumas das quais chegaram à Medicina Baseada na Evidência. Na fitoterapia europeia, as plantas ativas nos FGID são geralmente classificadas de acordo com os seus principais constituintes ativos e com as suas atividades. Diferentes plantas são frequentemente combinadas para maximizar a eficácia e a especificidade da ação. (4)

Os efeitos típicos das plantas medicinais tradicionalmente utilizadas nas doenças gastrointestinais são a estimulação da secreção gástrica devido aos constituintes amargos, os efeitos espasmolíticos e carminativos devido ao conteúdo do óleo essencial, os efeitos espasmolíticos devido aos alcaloides, os efeitos calmantes na mucosa gastrointestinal, os efeitos laxantes devido ao conteúdo de polissacarídeos da mucilagem, efeitos adstringentes ou antidiarreicos devido ao conteúdo de taninos e efeitos anti-inflamatórios. (5)

Historicamente, a ingestão de óleo de hortelã-pimenta tem sido associada a efeitos no trato gastrointestinal. Este é um óleo essencial clássico conhecido por ter propriedades carminativas. Numerosos estudos científicos comprovam a eficácia do óleo de hortelã-pimenta no tratamento da dispepsia funcional e da síndrome do intestino irritável. (6,7)

2 Objetivos da monografia

Neste trabalho pretende-se estabelecer uma ponte entre medicamentos à base de plantas e distúrbios funcionais gastrointestinais. Como tal, propõe-se definir o que são FGID, caracterizando em maior detalhe a Dispepsia Funcional e a Síndrome do Intestino Irritável.

De seguida, pretende-se explorar quais as plantas e produtos vegetais mais utilizados no tratamento destas patologias, corroborando a utilização de uma dessas plantas, a definir posteriormente, com evidência científica.

3 Métodos

Este trabalho iniciou-se com uma pesquisa preliminar no sentido de delinear os principais objetivos e esclarecer muitos dos conceitos presente no mesmo. Como tal, recorri à Biblioteca Científica *Cochrane*, ao *Pubmed*, à Biblioteca do Conhecimento Online (B-On), à Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia, à *United European Gastroenterology* e *American Gastroenterological Association* e a alguma literatura impressa. A pesquisa realizou-se recorrendo a uma combinação de termos relacionados com medicamentos à base de plantas, fitoterapia, distúrbios funcionais gastrointestinais, dispepsia funcional e síndrome do intestino irritável. Os idiomas selecionados foram: Português e Inglês. Na filtragem da informação, priorizei a informação mais atual.

Na revisão sistemática da literatura, no sentido de analisar a efetividade da hortelã-pimenta nos distúrbios funcionais gastrointestinais mencionados, considerei artigos científicos publicados a partir de 2015 inclusive, uma vez que era nestes onde se consideravam as formulações mais inovadoras, assim como os Critérios de Roma III ou IV nos critérios de inclusão. Os termos de pesquisa foram a hortelã-pimenta, óleo de hortelã-pimenta, l-mentol, óleo de alcaravia ou cominho, dispepsia funcional e síndrome do intestino irritável.

A bibliografia incluída nesta revisão foi pesquisada entre fevereiro e outubro de 2020.

4 Principais Domínios Clínicos em Gastroenterologia

Existem 3 principais domínios clínicos em gastroenterologia sobreponíveis entre si. Estes apresentam-se da seguinte forma:

1. Os distúrbios orgânicos (estruturais) são classificados em termos da morfologia do órgão e o critério para existência de doença é a patologia a nível macro ou micro. Como exemplos: doença inflamatória intestinal, úlcera péptica e cancro do cólon; (1)
2. Um distúrbio de motilidade é classificado em termos da função orgânica e, especificamente, da motilidade alterada. Embora esteja relacionado com a atividade muscular visceral anormal por exemplo, esvaziamento gástrico lento, presume-se que seja persistente ou recorrente. Reconhecido como uma entidade clínica e com associação a sintomas. São exemplos: espasmo esofágico difuso, gastroparésia, pseudo-obstrução intestinal; (1)
3. Um distúrbio funcional gastrointestinal, por exemplo, Dispepsia Funcional e Síndrome do Intestino Irritável, está relacionado com a aceção e relato do doente, sendo classificado como uma associação de vários sinais ou sintomas clinicamente reconhecíveis que ocorrem juntos para definir uma entidade clínica. (1)

5 Distúrbios Gastrointestinais Funcionais

As doenças do trato gastrointestinal são consideradas um importante problema de saúde pública que acomete grande parte da população mundial. Em geral, estão associadas a deficiências nutricionais, provenientes de hábitos alimentares ou de distúrbios do organismo. (2)

Estas doenças podem ser subdivididas em: distúrbios gastrointestinais funcionais, como a síndrome do intestino irritável e a dispepsia funcional; doenças inflamatórias intestinais, a exemplo a colite ulcerativa e a doença de Crohn; doenças do esófago, como a doença do refluxo gastroesofágico; e doenças ácido-pépticas, como a úlcera péptica e a gastrite. (2)

Os sintomas digestivos são frequentes na população em geral, variando entre 10 e 30% nos países industrializados, embora com graus de gravidade altamente variáveis. Na maioria dos casos, os procedimentos diagnósticos tradicionais falham em identificar qualquer causa orgânica, sistémica ou metabólica responsável por anormalidades da função digestiva e percepção dos sintomas, deste modo estas condições são classificadas como distúrbios funcionais gastrointestinais. (3)

Os FGID representam 40% dos diagnósticos em contextos gastroenterológicos, sendo a Dispepsia Funcional e a Síndrome do Intestino Irritável os mais comuns. (3)

A falta de biomarcadores não invasivos, baratos e prontamente disponíveis para o diagnóstico de DF e/ou SII provoca uma incerteza na abordagem clínica destas condições. (3)

A definição de FGID foi variando ao longo do tempo, com base nas perspectivas da sociedade sobre as doenças. A definição de transtorno de funcionamento gastrointestinal tem vindo cada vez mais a substituir a definição de ausência de doença orgânica. Este percurso no sentido evolutivo, deve-se, em grande parte, ao surgimento dos critérios de Roma. (1)

5.1 Critérios de Roma

Pré-Roma: Em 1988, Aldo Torsoli, Professor de Gastroenterologia na Universidade de Roma, dedicou-se ao desenvolvimento de equipas de trabalho que se apresentariam nos Encontros Internacionais de Gastroenterologia (realizados em Roma). Estas equipas eram compostas por especialistas de todo o mundo, e visavam responder a questões por meio de evidências científicas da época, sendo depois apresentados os resultados nestes encontros. Torsoli colaborou com outros gastroenterologistas para o surgimento dos FGID. (1)

Mais tarde, foi proposto o desenvolvimento de um sistema de classificação para todos os FGID e, ainda, a criação critérios de diagnóstico para os mesmos. (1)

No primeiro comité realizado, estabeleceram-se cinco regiões anatómicas (esofágica, gastroduodenal, intestinal, biliar e anorretal), e dentro de cada uma, identificaram-se vários distúrbios, categorizados, posteriormente, em função das suas características clínicas, diagnóstico (usando critérios baseados em sintomas) e tratamento. (1)

Roma I: 1994. Nos anos seguintes, uma série de publicações foram elaboradas e publicadas na *Gastroenterology International*. Cada membro do comité original criou a sua própria equipa de trabalho e elaborou a epidemiologia, fisiopatologia, características psicossociais, critérios diagnósticos e aspetos de tratamento dos diagnósticos. Além disso, dada a baixa padronização dos ensaios clínicos nos FGID, também se criou uma equipa que fornecesse *guidelines* para a realização de ensaios clínicos adequados.

Em 1994, os artigos foram compilados num livro: “*The Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnostics, Pathophysiology, and Treatment*” que, em retrospectiva, é considerado Roma I. (1)

Roma II: 1999–2000. Em meados da década de 1990, dois fatores ajudaram a promover a classificação dos FGID e o seu uso como critérios de diagnóstico: a *Food and Drug Administration* (FDA) recomendou que os critérios SII fossem usados para selecionar sujeitos para estudos clínicos e a indústria farmacêutica teve interesse em apoiar os esforços da Fundação Roma. A Fundação Roma foi constituída em 1996 e, com o apoio de 8 patrocinadores da indústria farmacêutica, foi criado um conselho de indústria que funcionava como fórum para

a troca de ideias entre a Fundação Roma e os patrocinadores. No final da década de 1990, como resultado do aumento crescente de publicações em FGID, a Fundação recrutou autores representativos de treze países, para atualizar a literatura e produzir o livro Roma II até 2000. (1)

Roma III: 2006. Em 2002, começou-se a produzir o Roma III, com a adição de novos capítulos e o recrutamento de inúmeros autores representativos de dezoito países. Roma III diferia de Roma I e Roma II pelo uso de dados mais baseados em evidências. O livro foi publicado em maio de 2006. (1)

5.1.1 Critérios de Roma IV

Depois de 2006, a Fundação Roma tornou-se cada vez mais reconhecida como um órgão competente no desenvolvimento de critérios de diagnóstico para pesquisa e fornecimento de informação sobre os FGID. No entanto, para avançar neste campo, a Fundação teve de abordar as seguintes limitações: I. o termo FGID embora radicado na literatura, era impreciso; II. os critérios de diagnóstico eram complicados de usar na prática clínica; III. os critérios não especificavam a via de investigação a ser usada antes de aplicar os mesmos; IV. simplificavam em demasia a dimensão completa da experiência de doença e não eram precisos o suficiente para direcionar um tratamento; V. a Fundação abordava a aquisição de conhecimento a partir de uma base ocidental, o que se tornava uma limitação para outros países e culturas. Estas limitações viriam a ser, em grande parte, colmatadas com o surgimento dos Critérios de Roma IV. (1)

Os critérios de Roma IV foram publicados em 2016 e são semelhantes aos de Roma III, mas enfatizam ainda mais os subtipos (SDP e EPS) em vez de focar na síndrome como um todo, e concluem que a DRGE e a SII fazem parte do espectro de dispepsia funcional. (8)

Os critérios de Roma IV foram projetados para orientar estudos de pesquisa e ensaios terapêuticos e ainda, facilitar o diagnóstico de FGID, com base na presença de sintomas característicos e em resultados objetivos de um número limitado de testes e investigações diagnósticas padrão. (9)

Estes critérios definem FGID como distúrbios na interação intestino-cérebro. Estes são classificados por sintomas gastrointestinais relacionados com a combinação dos seguintes: distúrbio da motilidade, hipersensibilidade visceral, alteração da função mucosa e imunológica, alteração da microbiota intestinal e alteração no processamento do sistema nervoso central. (1)

A classificação de FGID baseia-se principalmente nos sintomas, uma vez que apresentam maior utilidade no tratamento clínico e são a razão para que o doente recorra aos serviços de saúde. Os critérios fisiológicos são usados apenas se aumentarem a precisão diagnóstica. Espera-se que, num futuro próximo, possam vir a ser incluídos marcadores que aumentem o valor preditivo positivo dos diagnósticos. (1)

Os Critérios de Roma IV surgiram com a adição de novos diagnósticos e com a remoção da terminologia “funcional” quando possível, uma vez que esta é inespecífica e potencialmente estigmatizante. (1)

6 Dispepsia Funcional

6.1 Definição

A dispepsia funcional (DF) é uma condição que apresenta sintomas crónicos ou recorrentes ao nível da região gastroduodenal e onde há ausência de doença orgânica. Os sintomas geralmente incluem dor ou desconforto epigástrico, náuseas, eructações, saciedade precoce e inchaço. A DF é uma das condições gastrointestinais mais comuns. Como a DF é um distúrbio da disfunção gastroduodenal, não conduz ao aumento da mortalidade, no entanto, causa morbilidade substancial pelo facto de provocar um impacto na qualidade de vida e implicar a utilização de recursos de saúde. (10)

A DF é uma das condições patológicas relacionadas com trato digestivo superior que apresenta maior prevalência, sendo responsável por uma das causas da elevada procura de práticas de endoscopia digestiva alta. (11)

O aparecimento da dispepsia pode estar associado a diversos distúrbios do trato gastrointestinal superior, como por exemplo, doença ulcerosa péptica, doença do refluxo gastrointestinal, gastrites, neoplasias do trato gastrointestinal superior, doença do trato biliar e dispepsia funcional. (11)

6.2 Epidemiologia

A DF é mais comum no Ocidente, com uma taxa de prevalência de 9,8 a 20,2%, enquanto estudos nos países do Leste demonstram uma taxa de prevalência de 5,3 a 12,8%. Estudos populacionais relatam que a DF normalmente não ocorre isolada, existindo uma sobreposição significativa de FGID, especialmente DF com SII e DF com doença do refluxo gastroesofágico

(DRGE); 37% dos indivíduos com dispepsia apresentam sobreposição com a SII e 43,9% dos indivíduos com DRGE apresentam sintomas de dispepsia. (10)

6.3 Sinais e sintomas da Dispepsia Funcional

A DF é caracterizada por um conjunto de sintomas que incluem dor ou desconforto epigástrico, saciedade precoce, desconforto pós-prandial, caracterizado por uma sensação de enfiamento (náuseas, eructações e inchaço), hipersensibilidade visceral e ainda, acomodação e motilidade gástrica perturbadas. (11,12)

6.4 Diagnóstico da Dispepsia Funcional

O padrão atual de diagnóstico pressupõe a utilização dos Critérios de Roma IV para o diagnóstico de DF. Estes são baseados na combinação de quatro sintomas: enfiamento pós-prandial, saciedade precoce, dor epigástrica e sensação de queimadura (pirose) ou ardor epigástrico, suficientemente severos para interferir nas atividades do dia-a-dia, tendo ocorrido pelo menos em 3 dias da semana nos últimos 3 meses, com um início de pelo menos 6 meses de antecedência e sem nenhuma evidência de doença estrutural que possa explicar os sintomas. Além disso, pode ser acompanhado por outros sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos ou eructações. (9,10)

6.5 Classificação

Os critérios de Roma IV classificam a DF em dois subtipos, a síndrome do desconforto pós-prandial (SDP) e a síndrome da dor epigástrica (EPS). Esta classificação é uma tentativa de diferenciar as DF que apresentam sintomas relacionados com a refeição e sintomas não relacionados com a refeição. A PDS é geralmente caracterizada por sintomas de saciedade precoce ou inchaço após uma refeição de tamanho normal, enquanto a EPS é definida como um desconforto acompanhado de ardor, localizado no epigastro e que não está relacionado com a refeição. (10,13)

6.6 Características fisiopatológicas

Embora a fisiopatologia da DF seja complexa e multifatorial, o progresso da investigação clínica sugere que a mesma é um distúrbio da motilidade (retardamento do esvaziamento gástrico e distúrbios na acomodação gástrica) e /ou hipersensibilidade. (14)

Mais detalhadamente, ao nível da disfunção gástrica ocorre:

- 1- Acomodação gástrica comprometida

A acomodação gástrica é um processo fisiológico no qual a porção proximal do estômago (fundo) relaxa, de forma a servir de reservatório de alimentos em resposta à ingestão de refeições, que é controlada por um reflexo vagal. Estima-se que até 40% dos utentes com DF apresentem acomodação gástrica comprometida, sendo que esta pode estar associada a sintomas de inchaço, dor e náuseas. (10)

2- Esvaziamento gástrico tardio

Estima-se que 20–35% dos utentes com DF apresentem atraso no esvaziamento gástrico e que este seja um dos principais mecanismos associados ao desconforto pós-prandial na DF. (10)

3- Hipersensibilidade visceral

A hipersensibilidade química foi comprovada a partir de um estudo clínico (15) em utentes com DF (61 controlos saudáveis e 54 sujeitos com dispepsia funcional) testados com capsaïcina (cápsula contendo 0,75 mg), um composto natural da pimenta e um agonista do canal do potencial transitório do recetor do tipo 1 (TRP1), que estimula a sensação dolorosa. Verificou-se que a capsaïcina aumenta a hipersensibilidade e os sintomas dispépticos na DF. A hipersensibilidade ácida também foi demonstrada num estudo (16) multicêntrico, cruzado, aleatorizado e duplo-cego com 23 sujeitos com DF e 32 controlos saudáveis, nos quais a infusão direta de ácido clorídrico no estômago e no duodeno resultou em maiores sintomas na DF em comparação com controlos saudáveis.

4- Inflamação duodenal

A inflamação duodenal, em particular a eosinofilia duodenal, ocorre em utentes com DF e demonstrou estar associada a sintomas de saciedade precoce e enfartamento pós-prandial. Está demonstrado (17) que a inflamação de baixo grau é encontrada no duodeno de utentes com DF pós-infeciosa, este é um subtipo da patologia no qual um doente desenvolve sintomas de DF após a resolução de uma gastroenterite aguda e infecciosa. (10)

5- *Helicobacter pylori*

Existe evidência de que *H. pylori* cause sintomas de DF alterando a motilidade e sensibilidade gastroduodenais, e ainda influenciando a produção de somatostatina, gastrina e grelina. Além disso, postula-se que *H. pylori* danifique as células gástricas produtoras de grelina (*X/A-like*). Como resultado, a secreção de grelina diminui, o que pode atrasar o esvaziamento gástrico, resultando no enfartamento pós-prandial. (10)

Permanece a controvérsia se a dispepsia associada a *H. pylori* pode ser definida como um subgrupo de dispepsia funcional ou se representa uma entidade independente. (18)

Existe também evidência científica de que uma predisposição genética contribui para o desenvolvimento da DF. A explicação mais bem estabelecida é a de que ocorre um polimorfismo genético na subunidade 825 da proteína G β -3. (10)

O cérebro e o intestino são órgãos altamente integrados e comunicam de maneira bidirecional, principalmente através do sistema nervoso autônomo e do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Portanto, não é surpreendente que distúrbios psicológicos, caracterizados por uma desregulação do eixo cérebro-intestino, tenham sido associados a distúrbios gastrointestinais funcionais, como a DF. (10)

7 Síndrome do Intestino Irritável

7.1 Definição

A síndrome do intestino irritável é definida como um distúrbio intestinal funcional caracterizado por apresentar dor ou desconforto abdominal e alterações no fluxo intestinal sem a identificação de anormalidades estruturais. A fisiopatologia desta doença não está totalmente esclarecida, todavia, acredita-se que ela possa envolver mecanismos como a hipersensibilidade visceral, alteração da motilidade gastrointestinal, modificações da flora intestinal, alergia alimentar e infecções gastrointestinais, bem como fatores psicológicos e genéticos. Um padrão intestinal anormal está habitualmente presente (*i.e.*, obstipação, diarreia ou ambos), assim como sintomas de inchaço/distensão abdominal. (11,19,20)

De uma forma geral, há uma falta de reconhecimento da condição; muitos doentes com sintomas de SII não consultam um médico e não são diagnosticados formalmente. (20)

7.2 Epidemiologia

A prevalência mundial de SII é de 11,2% (95% de intervalo de confiança: 9,8% - 12,8%). A incidência de SII estima-se ser de 1,35% - 1,5%. As taxas de prevalência são mais altas nas mulheres do que nos homens. Pessoas mais jovens são mais propensas a serem afetadas do que as com mais de 50 anos. (19)

A prevalência de SII na Europa é de 10 a 15%. (19)

SII ocorre principalmente entre os 15 e os 65 anos. (19)

A prevalência estimada de SII em crianças é semelhante à dos adultos. (20)

7.3 Sinais e sintomas da SII

Os sinais e sintomas mais comuns são a dor e/ou desconforto abdominal recorrentes, geralmente localizados no abdómen inferior, ocorrendo, no mínimo, três dias por mês. (11)

7.4 Diagnóstico da SII

O diagnóstico da síndrome do intestino irritável pode ser difícil por várias razões: primeiro, os sintomas podem mudar com o tempo e essas flutuações podem fazer com que o profissional de saúde identifique que o distúrbio é mais complicado do que realmente é; segundo, os sintomas da SII podem mimetizar outros distúrbios (por exemplo, intolerância à lactose ou frutose) e, portanto, podem não responder ao tratamento empírico; terceiro, não existe um biomarcador preciso para SII - os doentes podem apresentar sintomas persistentes ou recorrentes, mas os profissionais de saúde não têm como solicitar um teste para diagnosticar com segurança a condição. (21)

Para o diagnóstico, observa-se a presença dos sintomas acima mencionados, que devem ser crônicos, com duração de no mínimo seis meses. (11)

Critérios de diagnóstico para SII (de acordo com os Critérios de Roma IV): (21)

Dor abdominal recorrente, em média, pelo menos 1 dia por semana nos últimos 3 meses, associada a 2 ou mais dos seguintes critérios:

1. Relacionado com a defecação
2. Associado a uma mudança na frequência das fezes
3. Associado a uma alteração na forma (aparência) das fezes

O início dos sintomas deve ocorrer pelo menos 6 meses antes do diagnóstico e estes critérios devem estar presentes no decorrer dos últimos 3 meses. (19)

Na ausência de biomarcadores específicos para confirmar objetivamente um diagnóstico de SII, as diretrizes de Roma IV indicam que o diagnóstico de SII requer: (1) uma história clínica completa, incluindo a gravidade das condições, possíveis recursos de alarme e fatores desencadeantes, como intolerâncias alimentares, fatores de condicionamento psicossocial, etc.; (2) um exame físico para avaliar possíveis massas palpáveis, distensão abdominal, anormalidades da pele, etc.; e (3) testes laboratoriais mínimos (Hemograma e Proteína C-reativa), capazes de distinguir a SII de outras condições patológicas que podem apresentar sintomas semelhantes, como doença celíaca, DII e colite microscópica. (9)

A realização de uma estratégia de exclusão (amostras de fezes para deteção de parasitas intestinais e de sangue oculto e sigmoidoscopias com biópsias) não se mostrou vantajosa em relação à estratégia anterior e como tal dá-se primazia à mesma. (19,22)

Na obtenção de uma história clínica é importante começar por quaisquer sinais de alerta. Estes incluem: idade acima de 50 anos sem rastreio prévio para cancro de cólon; presença de hemorragia gastrointestinal evidente; perda de peso não intencional; história familiar de doença inflamatória intestinal ou cancro colorretal; mudanças recentes nos hábitos intestinais; e presença de massa abdominal palpável ou linfadenopatia. Se estes sinais de alerta estiverem ausentes, deve-se obter mais informações para quantificar a frequência dos sintomas e determinar se o doente atende aos Critérios de Diagnóstico de Roma IV. (21)

7.5 Classificação

A classificação de utentes com SII em subtipos específicos com base nos hábitos intestinais predominantes é bastante útil, pois ajuda a focar o tratamento no sintoma predominante e, muitas vezes, no mais incómodo. (21)

A SII é classificada em quatro subtipos: SII com obstipação predominante (SII-O), SII com diarreia predominante (SII-D), SII com hábitos intestinais mistos (SII-M) e SII sem subtipo ou não classificada (SII-U). (21)

1. **SII com obstipação predominante (SII-O):** Mais de um quarto (25%) dos movimentos intestinais com forma de fezes Bristol 1 ou 2 e menos de um quarto (25%) dos movimentos intestinais com forma de fezes Bristol tipo 6 ou 7.
2. **SII com diarreia predominante (SII-D):** mais de um quarto (25%) dos movimentos intestinais com forma de fezes de Bristol tipos 6 ou 7 e menos de um quarto (25%) dos movimentos intestinais com forma de fezes de Bristol tipos 1 ou 2.
3. **SII com hábitos intestinais mistos (SII-M):** mais do que um quarto (25%) dos movimentos intestinais com forma de fezes de Bristol tipos 1 ou 2 e mais de um quarto (25%) dos movimentos intestinais com forma de fezes de Bristol tipos 6 ou 7.
4. **SII não classificada (SII-U):** Doentes que atendem aos critérios de diagnóstico de SII, mas cujos hábitos intestinais não podem ser categorizados com precisão em um dos três grupos acima, devem ser classificados como SII não classificado. Este grupo não é predominante; pode ocorrer como resultado de alterações frequentes na dieta ou medicamentos que afetam o trânsito gastrointestinal.

A classificação deve basear-se no hábito intestinal predominante relatado pelo doente em dias com movimentos intestinais anormais durante 14 dias de relatórios diários. A Escala de forma de fezes de Bristol deve ser usada para registar a consistência das fezes. Para classificar com precisão os doentes não deverão estar sob o efeito de nenhum medicamento que trate as irregularidades intestinais (por exemplo, laxantes e agentes antidiarreicos). (21)

Uma variedade de outros sintomas GI (*i.e.*, dispepsia) e sintomas não GI (*i.e.*, enxaquecas, fibromialgia, problemas de cistite intersticial, dispareunia) estão frequentemente presentes na SII; a presença desses sintomas concomitantes confere apoio adicional ao diagnóstico. (19)

7.5.1 Escala de Bristol:

A escala de Bristol (BSS) foi desenvolvida nos anos 90 na enfermaria real de Bristol, em Inglaterra. Os autores descreveram sete tipos de fezes, que se encontram descritas abaixo e ilustradas na Figura 1:

- Tipo 1: Caroços separados, como nozes (difíceis de passar)
- Tipo 2: Em forma de salsicha, mas irregular
- Tipo 3: Como uma salsicha, mas com rachaduras na superfície
- Tipo 4: Como uma salsicha ou cobra, suave e macia
- Tipo 5: Gotas macias com bordas bem recortadas
- Tipo 6: Pedacos macios com bordas irregulares
- Tipo 7: Aguado, sem pedaços sólidos, totalmente líquido (19)

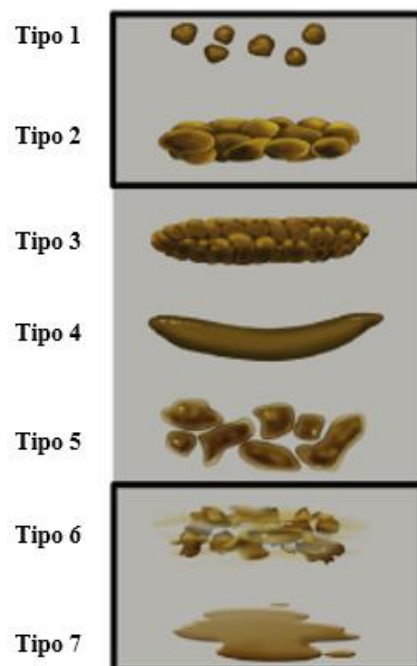


Figura 1 - Sete tipos de fezes de acordo com a Escala de Bristol – Adaptado de (19)

Os autores classificaram as fezes dos tipos 1 e 2 como associadas à obstipação, enquanto as fezes dos tipos 6 e 7 foram associadas à diarreia (e as fezes do tipo 5 em algum grau). As fezes dos tipos 3 e 4 foram consideradas normais. O BSS é uma maneira conveniente para os doentes descreverem os seus hábitos intestinais e é rotineiramente usada em ensaios clínicos. Além

disso, nos dois extremos (fezes de Bristol tipos 1 e 2 ou tipos 6 e 7), a forma de fezes serve como um marcador substituto aproximado do trânsito do cólon. (19)

Utentes com SII-O têm > 25% dos seus movimentos intestinais associados à BSS 1 ou 2, enquanto aqueles com SII-D têm > 25% dos seus movimentos intestinais associados à BSS 6 ou 7. Aqueles com o subtipo misto (SII-M) têm > 25% dos seus movimentos intestinais associados ao BSS 1 ou 2 e > 25% dos seus movimentos intestinais associados ao BSS 6 ou 7. Na figura 2 encontra-se esquematizada esta categorização. (21)

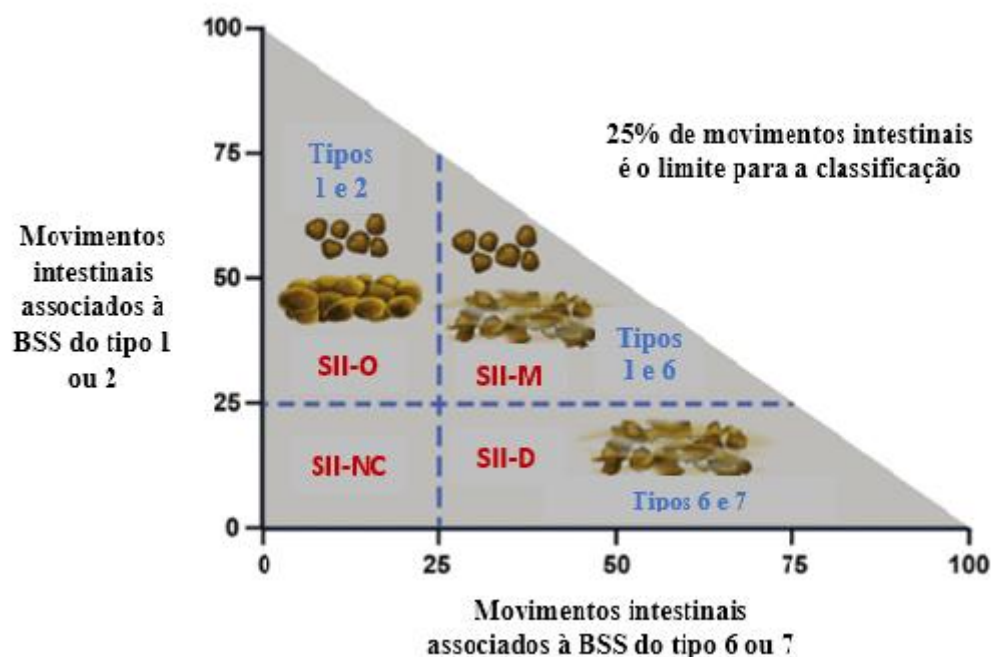


Figura 2 – Estabelecimento dos subtipos de SII de acordo com a Escala de Bristol – Adaptado de (19)

De acordo com os critérios de Roma III, o SII pode ser subtipado ou subclassificado com base nas características das fezes do utente, conforme definido pela Escala de Bristol:

- SII com diarreia (SII-D):
 - Fezes soltas > 25% das vezes e fezes duras < 25% das vezes
 - Até um terço dos casos
 - Mais comum em homens
- SII com obstipação (SII-O):

- Fezes duras > 25% das vezes e fezes soltas < 25% das vezes
- Até um terço dos casos
- Mais comum em mulheres

- SII com hábitos intestinais mistos ou padrão cíclico (SII-M):
 - Fezes duras e macias > 25% do tempo
 - Um terço a metade dos casos

- SII não classificada (SII-NC)
 - Anormalidade insuficiente da consistência das fezes para atender aos critérios SII-O ou M

Deve-se ter em conta, no entanto, que os doentes geralmente fazem a transição entre estes subtipos. (20)

SII e DF pós-infecciosos, após gastroenterite infecciosa, também foram reconhecidos como subtipos distintos (SII-PI, DF-PI). (13)

7.6 Características fisiológicas

A SII é um distúrbio multifatorial com uma fisiopatologia complexa. O risco de desenvolver SII é aumentado por fatores genéticos, ambientais e psicossociais. Os fatores que desencadeiam o aparecimento ou exacerbação dos sintomas incluem gastroenterite prévia, intolerâncias alimentares, stresse crónico, diverticulite e cirurgia. (19)

Os mecanismos fisiopatológicos resultantes são variáveis e independentes do doente, e incluem motilidade gastrointestinal alterada, hiperalgesia visceral, aumento da permeabilidade intestinal, ativação imune, microbiota alterada e distúrbios na função cérebro-intestino. (19)

A predisposição genética também desempenha um papel relevante nos polimorfismos detectados nos genes envolvidos na ativação imune, barreira epitelial e interação microbiana-hospedeiro. (19)

Fatores enteroendócrinos potencialmente envolvidos incluem libertação anormal de serotonina em utentes com SII. (19)

Relativamente à microbiota, um aumento da relação Firmicutes/Bacteróides, e uma diversidade reduzida de espécies bacterianas parecem ser de grande relevância entre as várias anormalidades identificadas nos subgrupos de utentes com SII. Patógenos bacterianos e virais

responsáveis pela gastroenterite infecciosa representam o fator de risco mais forte conhecido para o desenvolvimento de SII (SII pós-infecciosa ou SII-PI). Uma correlação entre disbiose intestinal e expressão de várias vias de genes do hospedeiro que controlam a integridade da junção celular e a resposta inflamatória foi detectada no SII-PI e no SII-D. (19)

Fatores dietéticos também podem estar envolvidos na determinação desta síndrome, especificamente, suspeita-se que hipersensibilidade à lactose e ao glúten, bem como a ingestão de quantidades excessivas de carboidratos fermentáveis, desempenhem papéis patogênicos relevantes nos subconjuntos de doentes com SII. (19)

O aumento da permeabilidade da mucosa modulado por fatores genéticos, conteúdos intraluminais agressivos e agentes stressores psicológicos ou físicos expõe o maior sistema imunológico do corpo humano, localizado na submucosa intestinal, à ativação antigénica, induzindo a libertação de uma cascata de mediadores inflamatórios. (9)

Um papel central é desempenhado pelos mastócitos ativados, que estão aumentados nos subconjuntos de doentes com SII, independentemente dos seus hábitos intestinais. A concentração de mastócitos ativados na proximidade das terminações nervosas está fortemente relacionada com a gravidade da dor abdominal relatada pelos indivíduos afetados. Os nervos entéricos e extrínsecos estimulados por mediadores inflamatórios respondem a alterações neuroplásticas relevantes, incluindo aumento da expressão do fator de crescimento neuronal e dos receptores polimodais, bem como crescimento e surgimento de neurites. Em conjunto, estes dados sugerem que um meio anormal da mucosa induzido pela ativação imune desempenha um papel na fisiopatologia da SII, induzindo alterações neuroplásticas duradouras responsáveis pelas disfunções intestinais, motoras e sensoriais que caracterizam a síndrome. (9)

8 Tratamento Farmacológico dos Distúrbios Funcionais Gastrointestinais

8.1 Tratamento Farmacológico da Dispepsia Funcional

A fisiopatologia da DF é uma patologia complexa, podendo explicar porque é que uma única modalidade de tratamento geralmente não é suficiente para melhorar completamente os sintomas. (10)

O tratamento da DF visa melhorar os sintomas e reduzir o impacto da mesma. (10)

Erradicação de *Helicobacter pylori*

A erradicação de *Helicobacter pylori* é terapêutica de primeira linha para utentes dispépticos com infeção pela mesma. (14)

Terapia de supressão ácida

Foi demonstrado que a terapêutica supressora de ácidos como inibidores da bomba de prótons (IBPs) ou antagonistas dos recetores da histamina-2 (H2RAs) melhora os sintomas da DF. (10)

Inibidores da bomba de prótons e procinéticos

Fármacos que diminuem a acidez gástrica, incluindo inibidores da bomba de prótons (IBP) e modificadores da motilidade gástrica ou procinéticos, têm sido recomendados como terapêuticas de primeira linha para a dispepsia funcional. (14)

Fármacos como a metoclopramida, domperidona, trimebutina, itoprida, prucaloprida e mosaprida, podem estimular a motilidade do trato digestivo através de diferentes mecanismos de ação. Como o esvaziamento gástrico tardio é considerado um fator potencial de contribuição para os sintomas da DF, agentes procinéticos são frequentemente usados na mesma. No entanto, o uso a longo prazo destes medicamentos é advertido. (10)

A acotiamida, um inibidor da acetilcolinesterase, é um procinético recente que aumenta o tempo de esvaziamento gástrico e melhora o reflexo da acomodação gástrica. Vários ensaios clínicos demonstraram a sua eficácia sobre o placebo. Estes dados promissores sugerem que a acotiamida pode ser o melhor procinético disponível de momento para utentes com DF, particularmente do subtipo PDS. (10)

Os doentes com EPS são tratados principalmente com fármacos supressores de acidez, enquanto os utentes com SDP são tratados principalmente com fármacos procinéticos. (12)

Antidepressivos

Devido à reconhecida desregulação do eixo intestino-cérebro na DF, os antidepressivos têm sido explorados como uma terapia potencial para a DF. (10)

Um ensaio aleatorizado, duplo-cego e controlado por placebo (n=292; 10 semanas) relatou que uma baixa dose de amitriptilina, um antidepressivo tricíclico (ADT), melhorou os sintomas de DF, especialmente na EPS. (23)

Abordagem psicológica

Em doentes refratários que não respondam à terapêutica farmacológica padrão, a terapia psicológica deve ser considerada. Verificou-se que a adição de terapia psicológica além da intervenção terapêutica médica padrão melhora os resultados a curto prazo e os possíveis efeitos a longo prazo em doentes com DF.(10)

8.2 Tratamento Farmacológico da Síndrome do Intestino Irritável

8.2.1 Sintomas gerais

8.2.1.1 Terapêutica de primeira linha

Os Antiespasmódicos (Brometo de Otilónio, Brometo de N-butil-hioscina (Butilescopolamina), Brometo de Pinavério e Cloridrato de Mebeverina) são usados para tratar a dor abdominal e os espasmos em todos os subtipos de SII. (19,20)

Os probióticos podem beneficiar doentes com SII através de múltiplos mecanismos. Uma recente meta-análise (43 ensaios clínicos aleatorizados; NNT=7) concluiu que os probióticos podem oferecer inúmeros benefícios para sintomas globais de SII, como dor, inchaço e flatulência. (19,24)

8.2.1.2 Terapêutica de segunda linha

A loperamida é o modificador da motilidade intestinal mais potente, com maior duração de ação e praticamente sem efeitos centrais, sendo preferível na terapêutica de manutenção de diarreias crónicas (administração mais cómoda e com menos risco de dependência) e, como tal, é utilizada no tratamento de doentes com SII-D. Este fármaco aumenta o tempo do trânsito intestinal, o tónus do esfíncter anal e tem atividade antissecretora. (25)

Existem crescentes evidências que apoiam o papel dos ácidos biliares na fisiopatologia da SII-D. Em pequenos estudos piloto, as resinas de troca iónica como por exemplo, colestiramina, colesevelam e colestipol, melhoraram a passagem e a consistência das fezes, uma vez que sequestram ácidos biliares no lúmen intestinal. (25)

Também pode ser preconizada a toma de laxantes na SII-O. (26)

Os ADT e inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) são eficazes no alívio dos sintomas na SII. Os efeitos adversos são comuns, como sonolência e tonturas e podem limitar a adesão do doente ao fármaco. (26)

Os ADT estão associados a efeitos adversos significativos no tratamento da SII-D e devem ser evitados na SII-O. (26)

Os ISRS podem ser considerados no SII-O resistente, embora atualmente não seja recomendado que sejam prescritos rotineiramente para o SII em doentes sem patologias do foro psiquiátrico associadas devido a dados conflitantes e limitados sobre eficácia, segurança e resultados a longo prazo. (26)

8.2.1.3 Outras opções terapêuticas

Dentro dos antibióticos, a rifaximina é eficaz na redução dos sintomas gerais na SII-D, pode por vezes, ser considerada como uma terapêutica de segunda linha. A rifaximina é bem tolerada, mas a sua eficácia e segurança não foram estabelecidas além das 16 semanas de tratamento. (26)

Os antagonistas dos recetores 5-HT₃ retardam o trânsito intestinal, reduzem a secreção e aumentam a complacência cólica em resposta à distensão. Verificou-se que o ondansetron melhora a urgência, a diarreia e o inchaço na SII-D, mas não fornece benefícios em relação à dor. O Alosetron apresenta indicação restrita à SII-D intratável em doentes do sexo feminino, uma vez que tem sido associado a um risco aumentado de colite isquémica e pode causar obstipação grave. Não se encontra disponível no mercado europeu. (26,27)

Os moduladores dos canais de cloro também têm sido investigados, nomeadamente a lubiproston, que atua estimulando a secreção de fluidos no intestino delgado, diminuindo a sua reabsorção e promovendo o trânsito intestinal. 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. As náuseas têm sido o principal efeito adverso que limita o seu uso. (26,28)

A linaclotida 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. A sua segurança e eficácia tem sido demonstrada em diversos estudos e, assim como a lubiproston, a EMA aprovou a sua investigação na população infantil. A linaclotida é segura e eficaz para o tratamento de SII-O moderada a grave e a diarreia é o principal efeito adverso da mesma. (26,29)

8.2.2 Sintomas específicos

8.2.2.1 Dor

Se for necessário um analgésico, o paracetamol é preferível aos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). Os opiáceos devem ser evitados a qualquer custo, pois há risco de dependência numa condição crónica como a SII. AINEs e opiáceos também têm efeitos adversos indesejáveis no trato gastrointestinal, como aumento do risco de hemorragia e obstipação, respetivamente. (26)

Antiespasmódicos são considerados um tratamento de primeira linha para dor abdominal em utentes com SII. (26)

Referir ainda, que a linaclotida reduz a dor abdominal na SII-O. (26)

8.3 Abordagem psicológica

Um estudo analisou a eficácia clínica e segurança no tratamento da SII com terapia cognitiva-comportamental (TCC) em comparação com a educação para a saúde e chegou à conclusão de que para doentes do sexo feminino com sintomas moderados a severos a TCC é eficaz. Contudo, a evidência da eficácia da TCC ainda é controversa. (30)

9 A Fitoterapia na atualidade

As doenças gastrointestinais funcionais sempre foram um problema na história da humanidade, e preparações à base de plantas foram usadas regularmente para o tratamento. Exemplos podem ser encontrados nos egípcios no Papiro de Ebers e nos chineses através "Shénnóng Běncǎo Jīng", que mencionam remédios à base de plantas para doenças gastrointestinais. Os compêndios modernos de plantas medicinais também contêm uma grande variedade de plantas usadas nos FGID, que podem representar até 34% de todas as plantas medicinais listadas. (4)

9.1 Plantas utilizadas na terapêutica dos Distúrbios Funcionais

Gastrointestinais

O número reduzido de estudos sobre as doenças gastrointestinais que levam a um atraso no seu diagnóstico, assim como as subnotificações, contribuem para a baixa prevalência destas doenças. Como tal, torna-se necessário o desenvolvimento de medidas terapêuticas para estas doenças, sendo a fitoterapia uma das alternativas mais utilizadas.(11)

Os desafios para o tratamento ideal de doentes com FGID permanecem significativos. Apesar de ter vindo a existir um aumento recente na disponibilidade de novos medicamentos, há um

uso contínuo de opções de tratamento de medicina complementar e alternativa (CAM) para obter um melhor controle dos sintomas e maior qualidade de vida em condições comuns, como a dispepsia funcional e a síndrome do intestino irritável. (31)

9.1.1 Mecanismo de ação e Uso terapêutico

As plantas medicinais usadas no tratamento de FGID são tipicamente reconhecidas como tendo um efeito terapêutico rápido e confiável. De seguida, são referidas as plantas medicinais com reconhecido valor terapêutico nos FGID, estas são agrupadas de forma pragmática, o critério utilizado neste agrupamento tem em conta os constituintes mais proeminentes, bem como os seus efeitos farmacológicos. (4)

Amara

Amara são plantas com um conteúdo predominante em substâncias amargas e com uma ação estimulante sobre a secreção gástrica e a motilidade gastrointestinal. Substâncias amargas são um grupo heterogêneo de compostos químicos que têm como característica comum o sabor amargo. (4)

O seu efeito é mediado por recetores amargos na boca e por um efeito direto no estômago, levando à hiperemia da mucosa, aumento da secreção gástrica e um esvaziamento gástrico mais rápido. Podem surgir ainda, efeitos adicionais como o aumento da secreção biliar. (4)

São exemplos:

Cnicus benedictus L. (Cardo de São Bento)

Cnicus benedictus encontra-se neste grupo devido ao seu conteúdo de lactonas sesquiterpênicas amargas (cnicina), além de quantidades muito pequenas de óleo essencial, apoiando o seu uso no estímulo da secreção gástrica. (4)

Gentiana lutea L. (Genciana amarela)

A genciana contém glicosídeos secoiridóides amargos, como amarogentina e gentiopicrosídeo (também conhecido como gentiamarina ou gentiopicrina). Esta planta estimula a secreção de saliva e ácido gástrico, aumenta o fluxo sanguíneo na mucosa gástrica e intestinal e melhora a motilidade do estômago. (4)

Aromática

Plantas com um conteúdo predominante de óleo essencial com atividade espasmolítica ou efeitos estimulantes no peristaltismo. O óleo essencial (também chamado de óleo volátil) é uma mistura líquida de compostos sólidos ou líquidos caracterizados pela sua volatilidade. Entre os seus constituintes estão mono- e sesquiterpenos, álcoois, aldeídos, cetonas, fenóis, ácidos, ésteres e éteres. Estes são rapidamente absorvidos pela mucosa gastrointestinal e metabolizados pela conjugação com açúcares .(4)

Carum carvi L. (Alcaravia)

A alcaravia (*Carum carvi* L.), da família das Apiáceas (Umbelíferas), é uma planta herbácea bienal ou vivaz da Europa Setentrional e Central e do Médio Oriente, dando-se tanto em terrenos de cultura como em baldios. (32)

Os frutos da alcaravia, um membro da família Apiaceae, contêm até 7% de óleo essencial com carvona e limoneno como constituintes principais. Os frutos são conhecidos por terem efeitos espasmolíticos e carminativos, além de estimular o tónus do músculo liso gastrointestinal e aumentar a secreção de muco. Apresenta ainda marcada ação anti-sética e fungicida.(4,32)

Matricaria chamomilla L. (*Chamomilla recutita* (L.) Rausch, Camomila)

As flores secas deste membro da família Asteraceae contêm até 1,5% de óleo essencial de cor azul. Os principais constituintes, chamazuleno e α -bisabolol estão envolvidos na atividade antiflogística do óleo. A camomila tem efeitos carminativos e espasmolíticos, tornando-a uma das plantas medicinais mais úteis em doenças gástricas agudas. Além do óleo essencial, as flores também contêm flavonoides, como apigenina-7-glucósido, que contribuem para a atividade espasmolítica e podem inibir o peristaltismo. Portanto, a camomila é usada em espasmos gastrointestinais dolorosos, assim como gastrite aguda, úlceras e dispepsia.(4)

Mentha x piperita L. (Hortelã-pimenta)

As folhas de hortelã-pimenta contêm óleo essencial (mentol e mentona) e derivados do ácido cafeico, como o ácido rosmarínico. Ao contrário da camomila, a atividade espasmolítica é muito mais predominante, contrariamente ao efeito antiflogístico. Portanto, as principais indicações são sintomas dispépticos. (31)

Amara-aromática

Plantas com substâncias amargas e óleos essenciais, que agem espasmoliticamente e também estimulam a motilidade gastrointestinal. Podem ter também um efeito anti-inflamatório. (4)

São exemplos:

Achillea millefolium L. (Milefólio comum)

É usado na hipossecreção gástrica, gastrite e dispepsia, uma vez que possui propriedades antiflogísticas, carminativas e espasmolíticas. (4)

Acorus calamus L. (Cálamo)

A raiz do cálamo contém 2 a 6% (por vezes até 9%) de óleo essencial com sabor amargo e quente. As raízes, além de muitas outras substâncias, contêm asarona, acorina e taninos. É utilizado na dispepsia crónica, doenças estomacais hipoácidas e no meteorismo. Apresenta efeitos espasmolíticos e carminativos. (4)

Angelica archangelica L. (Angélica)

A raiz de angélica contém até 1,3% de óleo essencial, bem como derivados de taninos, sitosterol, furocumarinas e oxi-cumarinas, como a angelicina e alguns ácidos. O sabor amargo provém das cumarinas. A área de indicações é ampla e, no campo das doenças gástricas, é principalmente direcionada à gastropatia e dispepsia, com efeitos carminativos, espasmolíticos e antiflogísticos. (4)

Artemisia absinthium L. (Absinto)

O absinto contém cerca de 1% de óleo essencial e diferentes compostos amargos, lactonas de sesquiterpeno(4), absinto e artabsina. As suas ações incluem efeitos tonificantes e estimulantes nas secreções biliares e ácidas. As suas principais indicações são a dispepsia aguda e crónica e obstipação por hipomotilidade intestinal.

Amara-acria

Este grupo contém substâncias com um sabor picante. Dele fazem parte a galanga, o gengibre e a pimenta. (33,34)

Além dos anteriores, outros dois grupos de plantas são relevantes na dispepsia funcional e na síndrome do intestino irritável. Estes são caracterizados por constituintes fitoquímicos típicos:

Plantas com Alcaloides Espasmolíticos

Este grupo de plantas é comparativamente pequeno. Alguns dos alcaloides nas plantas deste grupo são farmacologicamente ativos. (4)

Atropa belladonna L. (Beladona)

Entre os alcaloides deste membro da família Solanaceae, a hiosciamina é a mais importante, próxima à escopolamina, apoatropina e belladonina. Esses compostos são alcaloides ésteres e farmacologicamente muito ativos, por exemplo, a hiosciamina leva à estimulação central. Nos órgãos digestivos, a beladona reduz o tônus, diminui a excitação e diminui a motilidade gástrica e intestinal. (4)

Apresentam indicação no cólon espástico, gastralgias, piloroespasmo, úlcera gástrica e espasmos intestinais. (4)

Chelidonium majus L. (Quelidónia-maior)

A Quelidónia-maior pertence à família Papaveraceae e contém vários alcaloides, como a quelidonina, a sanguinarina e a α e β -homochelidonina, que possuem ações espasmolíticas e analgésicas. O extrato tem propriedades analgésicas e uma boa ação espasmolítica no músculo liso, como por exemplo, o músculo liso brônquico e do intestino, e estimula a secreção biliar. É usado em estados espásticos do trato gastrointestinal. (4)

Plantas com outros constituintes

Nem todas as plantas utilizadas nas FGID podem ser claramente alocadas aos grupos descritos acima. Algumas são caracterizados por flavonoides que possuem um amplo espectro de ações relevantes, como propriedades espasmolíticas, anti-inflamatórias e antioxidantes. (4)

São exemplos:

Erysimum x cheiri (L.) Crantz (Goivo-amarelo)

Esta planta da família Brassicaceae era anteriormente chamada *Cheiranthus cheiri*. Contém glicosídeos do óleo de mostarda, por exemplo, glucocheirolina, além de componentes cardioativos (cheirotóxina). Portanto, é ativo em indicações cardiovasculares e hepáticas. (4)

Iberis amara L. (Candytuft amarga)

A Candytuft amarga também é um membro da família Brassicaceae e, como *Erysimum*, contém glicosídeos do óleo de mostarda. Contrariamente ao anterior, não possui atividades cardiovasculares. Sabe-se que os glicosídeos do óleo de mostarda são tónicos e antiflogísticos. A sua ação é apoiada pela presença de pequenas quantidades de cucurbitacinas, substâncias

amargas bem conhecidas da família Cucurbitaceae. Os flavonoides contribuem para a ação anti-inflamatória. (4)

Glycyrrhiza glabra L. (Alcaçuz)

O alcaçuz é conhecido pelos seus efeitos antiflogísticos e espasmolíticos. O seu constituinte mais característico é a fração de derivados da glicirrizina, conhecidos pelo seu sabor doce, bem como pelas suas propriedades anti-inflamatórias e protetoras da mucosa.(4)

Potentilla anserina L. (Argentina anserina)

Esta planta é um membro da família das Rosaceae e contém até 10% de taninos, flavonoides e ainda, um composto ainda desconhecido com ação espasmolítica. Tem sido usado com sucesso nos meteorismos, espasmos intestinais e piloroespasmos. (4)

Silybum marianum L. (Cardo Mariano)

Os seus frutos contêm substâncias amargas, sendo o complexo silimarina o constituinte mais conhecido. Além dos seus efeitos protetores em doenças hepáticas e intoxicações derivadas do fígado, os frutos têm ainda leves propriedades estimulantes na secreção gástrica e na produção de bÍlis. (4)

9.2 Produtos à bases de plantas utilizados na terapia dos Distúrbios

Funcionais Gastrointestinais

Como regra geral, a ação de uma única planta medicinal não atende aos requisitos para o tratamento de uma condição complexa, como a DF ou a SII. Geralmente, são usadas combinações de, por exemplo, substâncias aromáticas e amargas com componentes de outros grupos. A combinação de preparações à base de plantas é uma característica típica da fitoterapia. Devido aos efeitos multi-fármaco–multi-alvos, uma preparação combinada de plantas pode ser mais adequada às necessidades medicinais e pré-condições farmacêuticas do que uma preparação de apenas uma das plantas. (4)

9.2.1 O desenvolvimento do STW-5

Vários medicamentos fitoterápicos foram desenvolvidos na Alemanha no final dos anos 50 e início dos anos 60, para atender à crescente necessidade de medicamentos durante a fase de recuperação económica após o final da Segunda Guerra Mundial. Paralelamente, havia um foco crescente nas indicações hoje denominadas FGID, que na época eram descritas por vários

termos, incluindo gastrite e queixas estomacais. A SII já era conhecida como uma doença definida. (4)

O objetivo do desenvolvimento do STW-5 (nome comercial Iberogast®) foi expresso da seguinte forma: Iberogast age como um anti-inflamatório, espasmolítico, que normaliza os distúrbios hepáticos e biliares, geralmente concomitantes em distúrbios estomacais e intestinais. O fluxo sanguíneo na mucosa do estômago é estimulado e é evitado um aumento da secreção gástrica. Sob a sua aplicação, as queixas subjetivas melhoram rapidamente. (4)

O desenvolvimento do STW-5 baseou-se na seleção e combinação de plantas com propriedades anti-inflamatórias, tonificantes e espasmolíticas. (4)

O nome Iberogast é derivado de um dos seus principais componentes, *Iberis amara* L., ou cadytuft amarga.(31)

STW-5 é uma combinação fixa de nove extratos hidroetanólicos de plantas: candytuft amarga (*Iberis amara* L.), quelidónia-maior (*Chelidonium majus* L.), raízes de angélica ou erva-do-espírito-santo (*Angelica archangelica* L.), folhas de erva-cidreira (*Melissa officinalis* L.), folhas de hortelã-pimenta (*Mentha x piperita* L.), alcaravia (*Carum carvi* L.), raiz de alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra* L.), flores de camomila (*Matricaria chamomilla* L.) e cardo leiteiro (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.). (35)

9.2.1.1 Contribuição dos componentes para os efeitos clínicos

Provou-se que os riscos toxicológicos são muito baixos ou ausentes num conjunto completo de estudos toxicológicos, sendo também confirmado por dados de farmacovigilância, que documentam uma segurança muito alta, com relatos de casos únicos de reações alérgicas devido à hipersensibilidade preexistente a plantas da família Asteraceae (Compositae). Em relação ao teor de etanol da forma farmacêutica, avaliações recentes confirmam a inexistência de qualquer risco relevante em crianças, adultos e idosos. (4)

Desde 1999, o STW 5 encontra-se incluído nas diretrizes relevantes de tratamento médico alemão e, mais recentemente, também foi incluído nas publicações de orientação de Roma IV sobre FGID. (4)

Estudos farmacológicos confirmaram a influência espasmolítica e procinética do STW-5 nas motilidades gástricas e intestinais, a sua ação anti-inflamatória (estes não são mediados pela inibição das COX, existindo proteção da mucosa) em todas as partes do trato gastrointestinal, a sua ação inibitória na hipersensibilidade nervosa gastrointestinal e na secreção ácida

aumentada e, ainda, a sua influência benéfica na microbiota intestinal. De acordo com essas observações, a combinação aborda as principais causas da dispepsia funcional e da síndrome do intestino irritável. (4,36)

9.2.1.2 Estudos clínicos: Dispepsia Funcional

Vários ensaios clínicos aleatorizados relataram o efeito do STW-5 no DF. No primeiro, um ensaio clínico duplo-cego, aleatorizaram-se 60 doentes com DF para STW-5, STW-5-s (o mesmo sem um componente) e placebo. Avaliou-se, de seguida a resposta usando a soma da pontuação obtida nas escalas Likert com 2 e 4 semanas de tratamento. Ambas as preparações foram superiores ao placebo. (31)

Uma escala tipo Likert é composta por um conjunto de afirmações (itens) em relação a cada uma das quais o participante em estudo manifesta a sua atitude ou opinião. Esta escala varia de um extremo para outro, por exemplo “Discordo totalmente” até a “Concordo totalmente” ou, avaliando a frequência de determinado tópico, “Nunca” até “Muitas vezes”. (37,38)

Num estudo maior e multicêntrico de 315 doentes que apresentavam DF e que tomaram STW-5, 20 mL t.i.d¹. *versus* placebo, STW-5 foi associado a uma melhoria significativa da pontuação obtida, utilizando a Pontuação de Sintomas Gastrointestinais, em relação ao placebo. Não foram relatados eventos adversos e não houve relação entre o estado de resposta e a infeção por *H.pylori*. (31)

9.2.1.3 Estudos clínicos: Síndrome do Intestino Irritável

Num estudo europeu multicêntrico, 208 doentes com SII foram aleatorizados para: STW-5, STW-5II, (STW-5 menos três componentes ou uma preparação de candytuft amarga sozinha) ou placebo por 4 semanas. Os doentes com SII foram recrutados independentemente dos seus hábitos intestinais predominantes. (31)

O objetivo primário era a alteração na pontuação de sintomas abdominais, sendo a intensidade dos mesmos avaliada por meio de uma escala tipo Likert de quatro pontos (0, ausente; 1, leve; 2, moderado; 3, forte). A redução média na pontuação de sintomas com STW-5 em relação ao placebo foi de 1,5 pontos a mais que o placebo, uma superioridade considerada clinicamente relevante. A proporção de sujeitos com alívio completo de sintomas individuais, selecionados no final do período de tratamento, foi significativamente maior com o STW-5 para flatulência, sensação de evacuação incompleta, melhora dos hábitos intestinais, inchaço e dor abdominal em quatro quadrantes. Não houve diferenças na melhora dos sintomas de acordo com os subtipos de SII dos participantes. (31)

Num estudo em que se simulou a digestão *in vitro* do medicamento, demonstrou-se que a maioria dos constituintes permanece estável e pode atingir o cólon, a menos que sejam absorvidos no trato intestinal superior. Os compostos que atingem o cólon podem afetar a atividade relativa da microbiota intestinal como um alvo farmacológico, levando à metabolização desses constituintes noutros compostos farmacologicamente ativos ou inativos. (35)

9.2.2 Rikkunshi-to, um medicamento Kampo

O termo Kampo descreve um sistema tradicional de medicina chinesa que se originou por volta de 250 a.C e prosperou na Idade Média, tornando-se popular no Japão. Atualmente, Kampo está integrado no Sistema Nacional de Saúde Japonês. As práticas de Kampo incluem acupuntura, moxabustão e muitas formulações à base de plantas, com cerca de 150 produtos fitoterápicos padronizados. (31)

O Rikkunshi-to é composto por oito constituintes, incluindo raízes de plantas, caules, frutas e um cogumelo. (31)

Num estudo de doentes dispépticos, o RKT acelerou significativamente o esvaziamento gástrico medido pelo método do acetaminofeno, em comparação com o placebo. (31)

Na figura 3, apresenta-se uma comparação entre a composição deste produto à base de plantas e a composição do STW-5, referido anteriormente.

Rikkunshi-to	STW-5
Licorice root (4.7%)	Licorice root (10%)
Ginger rhizome (2.3%)	Milk thistle fruits (10%)
<i>Atractylodis lanceae</i> rhizome (18.6%)	Caraway fruits (10%)
<i>Zizyphi fructus</i> (9.3%)	Garden Angelica root (10%)
<i>Aurantii nobilis</i> pericarpium (9.3%)	Greater celandine (10%)
<i>Ginseng radix</i> (18.6%)	Bitter candy tuft (15%)
<i>Pinelliae tuber</i> (18.6%)	Chamomile flowers (20%)
<i>Hoelen</i> (18.6%)	Balm leaves (10%)
	Peppermint leaves (5%)

Figura 3 - Composição do Rikkunshi-to e do STW-5 - Retirado de (31)

9.2.2.1 Estudos clínicos: Dispepsia Funcional

Um estudo clínico aleatorizado, controlado por placebo, com 2,5 g de administração três vezes ao dia de RKT em 42 doentes dispépticos japoneses mostrou melhorias em sintomas dispépticos e esvaziamento gástrico. De notar que o placebo consistia em enzimas digestivas e, portanto, não era um controlo inativo. (31)

Um estudo mecânico e clínico aberto de RKT 7,5 g b.i.d² em 16 doentes com DF no Japão mediu alterações nos sintomas gastrointestinais, relaxamento gástrico e esvaziamento gástrico após uma refeição líquida padrão por ultrassonografia. Embora os valores totais dos sintomas

não tenham sido alterados, a azia, a dor abdominal e a distensão abdominal foram melhoradas individualmente, e a taxa de expansão medida por ultrassom de uma área transversal do estômago após 400 ml de refeição líquida foi maior após RKT, sugerindo um aumento na resposta à acomodação gástrica. (31)

Num estudo multicêntrico, aleatorizado e controlado por placebo, RKT 2,5 g t.i.d¹. por 8 semanas foi usado em 247 doentes com DF. O RKT foi associado a 10% de resposta proveniente dos detentores de sintomas e a uma melhoria significativa dos sintomas individuais de dor epigástrica e de enfiamento pós-prandial. (31)

¹ Abreviação para *ter in die*, três vezes ao dia.

² Abreviação para *bis in die*, duas vezes ao dia.

10 A Hortelã-pimenta: evidência científica quanto à sua efetividade

10.1 A hortelã-pimenta

A hortelã-pimenta medicinal (*Mentha x piperita* L), da família das Lamiáceas (Labiadas), é um híbrido cultivado que se considera proveniente de *Mentha longifolia* L., de *M. suaveolens* Ehr. e de *M. aquatica* L. (32)

Cultivada pela primeira vez na Inglaterra do final do século XVII, é uma planta perene que cresce até cerca de 30-80 cm e envia vários corredores subterrâneos e de superfície. (6,39)

Nas folhas, para além do óleo essencial, estão presentes flavonoides livres e sob a forma de heterósidos, ácidos e derivados fenólicos (*p*-cumárico, cafeico, clorogénico e rosmarínico), taninos e triterpenos. (32)

10.1.1. O óleo essencial de hortelã-pimenta

O óleo essencial de hortelã-pimenta obtém-se por arrastamento pelo vapor de água, das partes aéreas floridas, recentemente colhidas de *Mentha x piperita* L. É um líquido incolor a verde pálido com um odor pungente de hortelã-pimenta. O principal constituinte (cerca de 30-55%) é o mentol, que cristaliza parcialmente a baixas temperaturas. Além do mentol, é composto por mentona, cineol, acetato de mentilo, isomentona, mentofurano, limoneno, pulegona, isopulegol e carvona. (6,32,39)

Apresenta uma ação antiespasmódica em segmentos isolados do íleo, baseada em propriedades que são características dos antagonistas do Cálcio, efeitos carminativos, agonismo dos recetores opióides kappa, efeitos anti-inflamatórios e antagonismo serotoninérgico. (39–43)

Como muitos óleos essenciais, o óleo de hortelã-pimenta pode ser tóxico e até letal em doses excessivas; tem sido associado a nefrite intersticial e insuficiência renal aguda. Pode ter efeito colerético e é contraindicado em doentes com colelitíase ou colecistite. É contraindicado em doentes com hérnia do hiato ou doença do refluxo gastroesofágico significativa, porque o seu efeito no esfíncter esofágico inferior pode levar à exacerbação dos sintomas durante a gravidez por desencadear a menstruação. Não existem dados suficientes para avaliar a sua segurança durante a lactação. (42,44)

A dose letal estimada de mentol para humanos é de aproximadamente 2-9 g. (39)

10.2 Efeitos terapêuticos da hortelã-pimenta na DF

Os efeitos terapêuticos do óleo de hortelã-pimenta na DF são estudados, principalmente, em combinação com o óleo de Alcaravia (extraído dos frutos da planta *Carum carvi* L.), também conhecido pelas suas propriedades espasmolíticas e anti-flatulentas. O sinergismo destes dois agentes cria o efeito necessário ao controlo da variedade de sintomas associados à DF. (45)

No entanto, dada a natureza episódica da condição, carece-se de estudos sobre os benefícios a longo prazo destes agentes. Além disso, o efeito terapêutico isolado do óleo de hortelã-pimenta ainda é desconhecido. (45)

Na tabela 1 é apresentada uma revisão sistemática de vários ensaios clínicos onde se avaliou os efeitos terapêuticos da hortelã-pimenta na DF.

Tabela 1 – Efeitos terapêuticos da hortelã-pimenta na DF: Uma revisão sistemática – Adaptado de (46–48)

Autor	Ano	População	Crítérios de Inclusão	Crítérios de exclusão	Intervenções	Duração da Terapêutica	Método
Rich et al. (46)	2017	n=114	<ul style="list-style-type: none"> • Dispepsia funcional ≥ 6 meses • Soma da pontuação do <i>Nepean Dyspepsia Index</i> (NDI) ≥ 8 pontos ou pelo menos um dos sintomas ser ≥ 4 pontos 	<ul style="list-style-type: none"> • DRGE de grau I – IV • DF com refluxo associado • Sintomas predominantes de SII 	Cápsula (90 mg PO e 50 mg óleo de alcaravia) ou placebo; 2x/dia	4 semanas	Ensaio clínico multicêntrico de grupo paralelo
Lacy et al. (47)	2017	SPD (n=34) EPS (n=39)	<ul style="list-style-type: none"> • Atender aos critérios de Roma III para DF • Pontos na escala de <i>Global Overall Symptom</i> (GOS) ≥ 4 		Cápsula (25 mg de óleo de alcaravia e 20,75mg de L-mentol - COLM) ou placebo; 2 cápsulas 2x/dia	24 horas	Ensaio clínico aleatorizado controlado
Chey et al. (48)	2019	n=95	<ul style="list-style-type: none"> • Atender aos critérios de Roma III para DF • Idades compreendidas entre os 18-65 anos • Pontos na escala de GOS ≥ 4 • Endoscopia digestiva alta normal realizada nos últimos 36 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • Resultado positivo para <i>Helicobacter pylori</i> durante o período de triagem ou nos 12 meses anteriores 	Cápsula (25 mg de óleo de alcaravia e 20,75mg de L-mentol – COLM com ação específica no duodeno) ou placebo; 2 cápsulas 2x/dia	4 semanas (com avaliação às 24 horas e às 2 semanas)	Ensaio clínico aleatorizado controlado

Rich et al. (46) avaliou a eficácia de formulação patenteada, *Menthacarin*® nas categorias de dor, desconforto, SDP, EPS e qualidade de vida (avaliadas pelo NDI) dos sujeitos com DF. Para avaliar a intensidade e frequência da dor, pressão no abdômen superior e a sensação de enfartamento após as refeições, foram utilizadas três escalas visuais analógicas. No sentido de avaliar a melhora global utilizou-se a escala CGI. Após duas e quatro semanas, o tratamento ativo foi superior ao placebo no alívio dos sintomas. Neste estudo, o número de sujeitos que manifestaram melhoria (em todas as categorias avaliadas) no grupo ativo, foi significativamente superior em relação ao grupo controle.

Lacy et al. (47), tendo em conta um estudo anterior (49), avaliou o efeito da administração das cápsulas COLM *versus* placebo para sintomas de DF, em concreto de SPD e de EPS. No sentido de avaliar a evolução dos sujeitos, utilizou-se a escala de GOS. Ao fim das vinte e quatro horas estabelecidas, as cápsulas COLM demonstraram uma redução estatisticamente significativa ($P=0,0393$) dos sintomas de SPD e um alívio significativo nos sintomas de EPS ($P=0,0764$). Estes, foram os primeiros resultados indicativos da possibilidade de uma melhoria rápida dos sintomas de DF.

Chey et al. (48) procuraram testar as cápsulas COLM com uma ação específica no duodeno, baseados na evidência de que a integridade da mucosa gastroduodenal e a inflamação de baixo grau desempenham um papel preponderante na DF(50) e que COLM induziria o relaxamento do músculo liso(51). Tal como o estudo anterior (47), as cápsulas de COLM originaram uma redução significativa dos sintomas de SPD ($P= 0,039$) e EPS ($P= 0,074$), vinte e quatro horas após a sua administração (sendo que, durações mais longas de tratamento, não alcançaram os mesmos resultados satisfatórios). Também se verificou que, sintomas de SPD e EPS com maior gravidade, apresentavam benefícios maiores e mais duradouros.

Os estudos apresentados permitiram concluir uma melhora célere e eficaz aquando da utilização de cápsulas que recorrem à utilização de L-Mentol em conjunto com óleo de alcaravia (47,48); Ao apresentar uma ação em 24 horas, permite ir ao encontro das necessidades dos doentes, uma vez que estes desejam um alívio a curto prazo dos seus sintomas, no entanto ficou a incerteza de que a mesma ação se verificaria abaixo das vinte e quatro horas. Em relação à permissão na toma de medicamentos de venda livre ou medicamentos prescritos para a DF durante os ensaios clínicos (47,48) refletiu o que acontece na prática comum. O facto dos Critérios de Roma IV terem sido publicados em 2016 e os ensaios clínicos mencionados (47,48) terem optado pelo uso dos Critérios de Roma III, deixam a dúvida se os resultados poderiam ter sido diferentes.

10.3 Efeitos terapêuticos da hortelã-pimenta na SII

O óleo de hortelã-pimenta foi aprovado no Reino Unido e é frequentemente usado como terapêutica de primeira linha na SII. (40)

O mecanismo de ação proposto é o bloqueio dos canais de cálcio no trato gastrointestinal, resultando no relaxamento do músculo liso gastrointestinal e redução da dor visceral. (45)

Na tabela 2 é apresentada uma revisão sistemática de vários ensaios clínicos onde se avaliou os efeitos terapêuticos da hortelã-pimenta na SII.

Tabela 2 - Efeitos terapêuticos da hortelã-pimenta na SII: Uma revisão sistemática – Adaptado de (40,52,53)

Autor	Ano	População	Crítérios de Inclusão	Crítérios de exclusão	Intervenções	Duração da Terapêutica	Método
Cash et al.(40)	2016	n=72	<ul style="list-style-type: none"> Atender aos critérios de Roma III para SII-M e SII-D Faixa etária: 18-60 anos Pontuação TISS ≥ 2 pontos Classificação de dor abdominal ≥ 4 pontos (0-10) 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico de SII-C ou SII-U Histórico de doenças gastrointestinais autoimunes 	Cápsula (180 mg PO) ou placebo; 2 cápsulas 3x/dia	4 semanas	Ensaio clínico duplo-cego, aleatorizado controlado
Weerts et al. (52)	2020	n=189	<ul style="list-style-type: none"> Atender aos critérios de Roma IV para SII Idade compreendida entre 18-75 anos 	<ul style="list-style-type: none"> História de patologias GI (ex. doença celíaca) História de cirurgia abdominal 	<i>Tempocol</i> ® Cápsula (182 mg PO de libertação no intestino delgado ou libertação ileocólica) ou placebo; 3x/dia	8 semanas	Ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, aleatorizado controlado

Cash et al. (40), avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade de cápsulas contendo microsferas de óleo de hortelã-pimenta em sujeitos com SII-M e SII-D moderadas a grave (área a necessitar de desenvolvimento). Esta formulação foi projetada para fornecer uma libertação rápida no intestino delgado, sendo o primeiro ensaio clínico a testar esta mesma. A avaliação dos resultados fez-se através de uma pontuação composta por oito sintomas de SII (TISS), dor ou desconforto abdominal, distensão abdominal, urgência intestinal, obstipação, diarreia, muco, sensação de evacuação incompleta e dor ao evacuar. O TISS é calculado somando as médias da pontuação (0-4) de intensidade e frequência para cada sintoma avaliado e dividindo por oito.

Ao fim de quatro semanas de tratamento, os sujeitos no grupo PO obtiveram uma redução estatisticamente significativa ($P = 0.0495$) da linha de base em comparação com os sujeitos do grupo controlo, podendo-se concluir que a formulação proporcionou uma melhoria dos sintomas de SII não obstipante, reduzindo a sua intensidade e frequência.

Weerts et al.(52), teve como objetivo principal avaliar a eficácia e segurança das cápsulas de PO com libertação no intestino delgado tendo em conta as orientações da *Food and Drug Administration* (FDA) e da *European Medicines Agency* (EMA) (54) e os Critérios de Roma

IV. Como objetivo secundário, pretendeu-se explorar a eficácia e segurança de cápsulas de gel macio de PO com libertação ileocólica predominante, a justificação para o uso desta mesma baseou-se no facto o PO ter um efeito antinocetivo no cólon através da interação do mentol com os canais TRPM8 (55). A proporção de sujeitos que atingiram pelo menos 30% de redução na pontuação média semanal da “pior dor abdominal” em comparação com a linha de base durante pelo menos 50% da duração do estudo, não foi significativamente diferente entre os três tratamentos, o alívio global dos sintomas de SII também não conseguiu demonstrar diferenças significativas entre os grupos, embora a libertação intestinal tenha sido numericamente superior à libertação ileocólica e ao placebo. Apesar de ser um estudo geral negativo, houve numerosas observações importantes: redução na “pior dor abdominal” na semana 8, melhora no desconforto abdominal na semana 6, e, significativamente maior melhora no Índice de Severidade dos Sintomas de SII. Não se encontraram diferenças entre a libertação ileocólica e o placebo.

Embora relativamente curto em termos de duração, o estudo (52) apresenta resultados que reafirmam que PO pode melhorar os sintomas de SII. Ainda que não seja totalmente bem-sucedido em monoterapia, há evidência de que seria eficaz como tratamento adjuvante. Este estudo também destaca o intestino delgado como uma fonte importante dos sintomas de SII, dada a falta de efeito observada com a libertação ileocólica de PO em comparação com o placebo. (53)

11 Considerações finais

O prognóstico da DF e da SII *quoad vitam* é favorável. Vários estudos demonstram que não há transição de uma doença funcional para uma condição orgânica. No entanto, o prognóstico de cura é muito mais desfavorável. Os sintomas cronicamente recorrentes requerem tratamento por muitos anos. Por esta razão, um valor particular deve ser atribuído aos tratamentos disponíveis, destacando eficácia demonstrada, mas também à sua falta de toxicidade e boa tolerabilidade na administração a longo prazo, sendo nesta vertente que a fitoterapia adquire um papel relevante.

A fitoterapia sempre foi uma parte importante na terapêutica de doenças gastrointestinais, especialmente FGID. As plantas medicinais podem ser classificadas de acordo com os seus constituintes principais e com a sua ação. Esta classificação permite o seu uso em preparações de uma única planta, mas também em combinações de plantas.

A combinação de plantas pode levar a um direcionamento otimizado da indicação terapêutica e, portanto, a um melhor tratamento. O desenvolvimento do STW-5 e RKT é um exemplo da validade desta abordagem: não só a contribuição dos componentes individuais para o efeito geral do tratamento pode ser demonstrada em modelos farmacológicos, mas também a eficácia clínica foi comprovada de acordo com os padrões mais recentes de Medicina baseada em evidências.

Existe evidência científica que comprova que o óleo de hortelã-pimenta é eficaz no tratamento da DF (em combinação com o óleo de alcaravia) e da SII, uma vez que proporciona uma melhoria global dos sintomas. No entanto, esta conclusão é baseada num pequeno número de estudos. Além disso, há grande variação nas doses de óleo de hortelã-pimenta oral e na duração do tratamento usado nos estudos referidos. Como tal, são necessários ensaios adicionais para estabelecer o papel do óleo de hortelã-pimenta no tratamento destas patologias e determinar a duração ideal do tratamento, dosagem de óleo de hortelã-pimenta e os seus possíveis efeitos adversos aquando do uso a longo prazo.

Em conclusão, uma aposta nos medicamentos fitoterápicos identificados com efeitos semelhantes ou superiores às terapêuticas convencionais e perfis de segurança encorajadores, justificam uma investigação mais aprofundada. Um maior conhecimento da farmacologia dos medicamentos à base de plantas facilitaria o aprimoramento das opções terapêuticas. São, no

entanto, necessários mais estudos controlados em relação à segurança a longo prazo destes medicamentos.

Referências Bibliográficas

1. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology* [Internet]. 2016;150(6):1262-1279.e2. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>
2. Deutsch JK, Levitt J, Hass DJ. Complementary and Alternative Medicine for Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(3):350–64.
3. Madisch A, Vinson BR, Abdel-Aziz H, Kelber O, Nieber K, Kraft K, et al. Modulation of gastrointestinal motility beyond metoclopramide and domperidone: Pharmacological and clinical evidence for phytotherapy in functional gastrointestinal disorders. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2017;167(7–8):160–8.
4. Kelber O, Bauer R, Kubelka W. Phytotherapy in Functional Gastrointestinal Disorders. Vol. 35, Digestive Diseases. 2018. p. 36–42.
5. Thumann TA, Pferschy-Wenzig EM, Moissl-Eichinger C, Bauer R. The role of gut microbiota for the activity of medicinal plants traditionally used in the European Union for gastrointestinal disorders. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2019;245(June):112153. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112153>
6. Mazur K, Machaj D, Mazur D, Baran M, Płaczek A. The use of peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Educ Heal Sport*. 2020;10(6):28.
7. Haber SL, El-Ibiary SY. Peppermint oil for treatment of irritable bowel syndrome. *Am J Heal Pharm*. 15 de Janeiro de 2016;73(2):22–31.
8. Schmulson MJ, Drossman DA. What is new in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(2):151–63.
9. Stanghellini V. Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: Beyond Rome IV. *Dig Dis*. 2018;35(1):14–7.
10. Chuah K-H, Mahadeva S. Functional dyspepsia. Em: *Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility* [Internet]. Elsevier; 2020. p. 281–92. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813037-7.00019-4>
11. Batista LM, Figueiredo CA de. BIP-Gastro. BIP-Farmácia. 2019;6.
12. Futagami S, Yamawaki H, Agawa S, Higuchi K, Ikeda G, Noda H, et al. New

- classification Rome IV functional dyspepsia and subtypes. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(September):14–6.
13. B Biomed GB, Carroll G, Mathe A, Horvat J, Foster P, Walker MM, et al. Evidence for Local and Systemic Immune Activation in Functional Dyspepsia and the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2019;114(3):429–36. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41395-018-0377-0>
 14. Oshima T, Miwa H. Functional Dyspepsia - A Revolution in Management. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Outubro de 2018;113(10):1420–2. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41395-018-0264-8>
 15. Hammer J, Führer M, Pipal L, Matiasek J. Hypersensitivity for capsaicin in patients with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(2):125–33.
 16. Oshima T, Okugawa T, Tomita T, Sakurai J, Toyoshima F, Watari J, et al. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of functional dyspepsia patients and healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(1):175–82.
 17. Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1853–63.
 18. Koletzko L, Macke L, Schulz C, Malfertheiner P. Helicobacter pylori eradication in dyspepsia: New evidence for symptomatic benefit. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2019;40–41:101637. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2019.101637>
 19. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* [Internet]. 2016;150(6):1393-1407.e5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>
 20. Quigley EMM, Fried M, Gwee K-A, Khalif I, Hungin APS, Lindberg G, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(9):704–13.
 21. Lacy B, Patel N. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 2017;6(11):99.
 22. Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J, Larsen P V., Schaffalitzky de Muckadell O, Bytzer P, et al. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013;11(8):956-962.e1. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.038>

23. Talley NJ, Richard Locke G, Saito YA, Almazar AE, Bouras EP, Howden CW, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: A multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology* [Internet]. 2015;149(2):340-349.e2. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.020>
24. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1547–62.
25. Guimarães S, Moura D, Soares da Silva P. *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. 6.^a Edição. Porto: Porto editora; 2014. 1–981 p.
26. Joint Opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections. *EFSA J*. 2009;7(11):1372.
27. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. 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. *Clin Ther*. 2008;30(5):884–901.
28. Lunsford TN, Harris LA. Lubiprostone: Evaluation of the newest medication for the treatment of adult women with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Int J Womens Health*. 2010;2(1):361–74.
29. Gale JD. The use of novel promotility and prosecretory agents for the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. *Adv Ther*. 2009;26(5):519–30.
30. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, Diamant NE, Dalton CB, Duncan S, et al. Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2003;125(1):19–31.
31. Cremonini F. Standardized herbal treatments on functional bowel disorders: Moving from putative mechanisms of action to controlled clinical trials. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(7):893–900.
32. Proença da Cunha A, Rodrigues Roque O, Nogueira MT. *Plantas Aromáticas e Óleos Essenciais Composição e Aplicações* [Internet]. Fundação C. GULBENKIAN, editor. Lisboa; 2012. 678 p. Disponível em: <https://gulbenkian.pt/jardim/publication/plantas-aromaticas-oleos-essenciais-composicao-aplicacoes/>

33. Palomo López P, Revuelta García E. Fitoterapia básica y podológica. *Rev Int Ciencias Podol.* 2011;6(1):39–50.
34. Saller R, Melzer J, Uehleke B, Rostock M. Phytotherapeutische bittermittel. *Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin.* 2009;21(4):200–5.
35. Thumann TA, Pferschy-Wenzig EM, Aziz-Kalbhenn H, Ammar RM, Rabini S, Moissl-Eichinger C, et al. Application of an in vitro digestion model to study the metabolic profile changes of an herbal extract combination by UHPLC–HRMS. *Phytomedicine* [Internet]. 2020;71:153221. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153221>
36. Allescher HD, Abdel-Aziz H. Mechanism of Action of STW 5 in Functional Dyspepsia and IBS: The Origin of Multi-Target. *Dig Dis.* 2018;35(1):18–24.
37. Joshi A, Kale S, Chandel S, Pal D. Likert Scale: Explored and Explained. *Br J Appl Sci Technol.* 2015;7(4):396–403.
38. Blog F. The 4,5, and 7 Point Likert Scale + [Questionnaire Examples] [Internet]. Disponível em: <https://www.formpl.us/blog/point-likert-scale>
39. Schulz V, Hänsel R, Blumenthal M, Tyler VE. Rational Phytotherapy [Internet]. Rational Phytotherapy. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2004. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-09666-6>
40. Cash BD, Epstein MS, Shah SM. A Novel Delivery System of Peppermint Oil Is an Effective Therapy for Irritable Bowel Syndrome Symptoms. *Dig Dis Sci.* 2016;61(2):560–71.
41. Haber SL, El-Ibiary SY. Peppermint oil for treatment of irritable bowel syndrome. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 15 de Janeiro de 2016;73(2):22–31. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajhp/article/73/2/22/5101848>
42. Rogers J, Tay HH, Misiewicz JJ, Bell GD. PEPPERMINT OIL. *Lancet* [Internet]. 9 de Julho de 1988;332(8602):98–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673688900244>
43. Fifi AC, Axelrod CH, Chakraborty P, Saps M. Herbs and spices in the treatment of functional gastrointestinal disorders: A review of clinical trials. *Nutrients.* 2018;10(11).
44. Dresser GK, Wachter V, Wong S, Wong HT, Bailey DG. Evaluation of peppermint oil

- and ascorbyl palmitate as inhibitors of cytochrome P4503A4 activity in vitro and in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(3):247–55.
45. Jafri W. Peppermint Oil in Conjunction with Caraway Oil: Remedy for Functional Dyspepsia? *Biomed J Sci Tech Res* [Internet]. 6 de Dezembro de 2019;23(4):17618–9. Disponível em: <https://biomedres.us/fulltexts/BJSTR.MS.ID.003938.php>
 46. Rich G, Shah A, Koloski N, Funk P, Stracke B, Köhler S, et al. A randomized placebo-controlled trial on the effects of Menthacarin, a proprietary peppermint- and caraway-oil-preparation, on symptoms and quality of life in patients with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(11):1–9.
 47. Lacy BE, Chey WD, Cash BD, Epstein M, Shah SM. A Caraway Oil/Menthol Combination Improves Functional Dyspepsia (FD) Symptoms Within the First 24 Hours: Results of a Randomized Controlled Trial, Which Allowed Usual FD Treatments. *Gastroenterology* [Internet]. Abril de 2017;152(5):S307. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(17\)31314-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(17)31314-8)
 48. Chey WD, Lacy BE, Cash BD, Epstein M, Corsino PE, Shah SM. A novel, duodenal-release formulation of a combination of caraway oil and l-menthol for the treatment of functional dyspepsia: A randomized controlled trial. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(4):1–9.
 49. Chey WD, Lacy BE, Cash BD, Epstein M, Shah SM. Efficacy of Caraway Oil/L-Menthol Plus Usual Care vs Placebo Plus Usual Care, in Functional Dyspepsia Patients with Post-Prandial Distress (PDS) or Epigastric Pain (EPS) Syndromes: Results from a us RCT. *Gastroenterology* [Internet]. Abril de 2017;152(5):S307. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508517313148>
 50. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, Oudenhove L Van, Martinez C, Keita Å V, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. 2014;262–71. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303857>
 51. Micklefield G, Jung O, Greving I, May B. Effects of Intraduodenal Application of Peppermint Oil (WS 1 1340) and Caraway Oil (WS 1 1520) on Gastroduodenal Motility in Healthy Volunteers. 2003;140(July 2000):135–40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12601675/>
 52. Weerts ZZRM, Masclee AAM, Witteman BJM, Clemens CHM, Winkens B, Brouwers

- JRBJ, et al. Efficacy and Safety of Peppermint Oil in a Randomized, Double-Blind Trial of Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 2020;158(1):123–36. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.026>
53. Cash BD. A Minty Breath of Fresh Air for Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. Janeiro de 2020;158(1):36-37.e1. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.010>
54. FDA. Guidance for Industry: Irritable Bowel Syndrome-Clinical Evaluation of Drugs for Treatment. Docket No FDA-2012-D-0146 [Internet]. 2012;(May):32124-32125 (2 pages). Disponível em: <https://www.federalregister.gov/documents/2012/05/31/2012-13143/guidance-for-industry-on-irritable-bowel-syndrome-clinical-evaluation-of-drugs-for-treatment%0Ahttp://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
55. Harrington AM, Hughes PA, Martin CM, Yang J, Castro J, Isaacs NJ, et al. A novel role for TRPM8 in visceral afferent function. *Pain* [Internet]. 2011;152(7):1459–68. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2011.01.027>