



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

**Síndrome do Intestino Irritável,
microbiota e as suas interrelações
com as perturbações mentais. Uma
revisão narrativa.**

João Paulo Tavanez da Silva Fernandes

Orientado por:

Professor Doutor Diogo Telles Correia

Co-Orientado por:

Doutor João Paulo Rema

Setembro'2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Doutor Diogo Telles Correia e ao Doutor João Rema a orientação deste trabalho, a revisão crítica do manuscrito, a partilha de conhecimentos e a disponibilidade sempre demonstrada.

RESUMO

Todos os animais, incluindo os humanos, desenvolveram associações com comunidades microbianas. Estas coleções de microrganismos, coletivamente designadas por microbiota, habitam as superfícies corporais ambientalmente expostas, com a comunidade do trato gastrointestinal a representar a coleção de microrganismos de maior densidade no corpo humano.

O organismo humano estabelece uma relação dinâmica com a microbiota entérica e essa interação é essencial à homeostasia pois estados de disbiose favorecem o aparecimento de patologias gastrointestinais. Entre estas destaca-se o Síndrome do Intestino Irritável, uma doença funcional do sistema gastrointestinal caracterizada por dor, distensão abdominal e alterações da motilidade, e que tem sido associada a elevada prevalência de perturbações do foro psiquiátrico.

Neste trabalho temos como objetivo realizar uma revisão bibliográfica, recorrendo ao motor de busca Pubmed, que nos permita caracterizar as funções da microbiota intestinal, compreender a influência da microbiota intestinal na etiologia da Síndrome do Intestino Irritável e abordar a relação entre a Síndrome do Intestino Irritável e a doença psiquiátrica. Deste trabalho resulta a demonstração da existência de interações entre hospedeiros e as suas comunidades bacterianas residentes na formação e função de sistemas neurológicos. Estas relações, que envolvem intrincadas vias de sinalização químicas e imunológicas, desempenham um papel na saúde e na forma como entendemos a doença neurológica. Outrora percecionada por defeitos em processos cerebrais, a doença mental está hoje distante da perspetiva centrada exclusivamente no cérebro. Na verdade, o cérebro e o intestino comunicam, através de um eixo bidirecional, cujo equilíbrio depende da composição da comunidade microbiana que habita o intestino. O papel modulador que este ecossistema exerce sobre o eixo cérebro-intestino será também abordado.

PALAVRAS-CHAVE: Microbiota, Síndrome do Intestino Irritável, Eixo Cérebro-Intestino, Terapias.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do autor, não sendo a FMUL responsável pelos conteúdos nele apresentados.

ABSTRACT

All animals, including humans, have developed associations with microbial communities. These collections of microorganisms, collectively referred to as microbiota, inhabit environmentally exposed body surfaces, with the community of the gastrointestinal tract representing the highest density collection of microorganisms in the human body. The human body establishes a dynamic relationship with the enteric microbiota, and this interaction is essential for homeostasis, because states of dysbiosis favor the onset of gastrointestinal diseases. Among these is the Irritable Bowel Syndrome, a functional disease of the gastrointestinal system characterized by pain, abdominal distension and changes in motility, which has been associated with a high prevalence of psychiatric disorders.

In this work, our main goal is to conduct a literature review, using the Pubmed search engine, with the objective of characterizing the functions of the gut microbiota, understanding the influence of the gut microbiota on the etiology of Irritable Bowel Syndrome, and addressing the interrelationship between Irritable Bowel Syndrome and psychiatric disease. With this work, we reveal the existence of interactions between hosts and their resident bacterial communities in the formation and function of neurological systems. These relationships, which involve intricate chemical and immunological signaling pathways, play a role in health and how we understand neurological disease. Once perceived as defects in brain processes, mental illness today is far removed from the exclusively brain-centric perspective. In fact, the brain and gut communicate, through a bidirectional axis, whose balance depends on the composition of the microbial community inhabiting the gut. The modulating role that this ecosystem plays on the brain-intestine axis will also be addressed.

KEY-WORDS: Microbiota, Irritable Bowel Syndrome, Brain-intestine axis, Therapies.

The Final Work is the exclusive responsibility of the author, and FMUL is not responsible for the contents presented

ÍNDICE

| | |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| RESUMO..... | 3 |
| ABSTRACT | 5 |
| INTRODUÇÃO..... | 7 |
| METODOLOGIA..... | 9 |
| MICROBIOMA | 10 |
| Composição do Microbioma Humano..... | 10 |
| Fatores Moduladores do Microbioma Humano..... | 12 |
| Funções do Microbioma Humano | 15 |
| Microbiota e o eixo cérebro intestino..... | 17 |
| SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL | 19 |
| Definição..... | 19 |
| Epidemiologia, Fisiopatologia e Etiologia..... | 20 |
| Síndrome do Intestino Irritável e Doença Mental..... | 22 |
| Síndrome do Intestino Irritável e Alterações do Microbioma..... | 23 |
| Síndrome do Intestino Irritável e Tratamentos..... | 26 |
| CONCLUSÃO..... | 33 |
| BIBLIOGRAFIA | 35 |

INTRODUÇÃO

Todos os animais, incluindo os humanos, evoluíram em íntima associação com comunidades microbianas que incluem bactérias, fungos e vírus. Estas coleções de microrganismos, denominados microbiota, habitam quase todas as superfícies corporais ambientalmente expostas, com o trato gastrointestinal a representar a comunidade com maior densidade e abundância absoluta de microrganismos no corpo humano. Em vez de serem passageiros passivos no nosso corpo, um número significativo de linhas de investigação têm revelado o papel crucial da microbiota intestinal para a função do nosso sistema imunitário, metabolismo e mesmo o desenvolvimento de vários órgãos (Fan & Pederson, 2021). As comunidades bacterianas intestinais são entidades dinâmicas que podem mudar tanto na composição e atividade ao longo das nossas vidas, como em resposta a fatores do hospedeiro como a idade e a genética, e a fatores ambientais entre os quais se destacam a dieta e os fármacos (Agus et al., 2021). Embora a investigação da microbiota intestinal inclua análises de fungos e vírus, a maior quantidade de informação provém de estudos de bactérias. Em termos absolutos, a quantidade de bactérias encontradas na microbiota intestinal é muito superior ao número total de células do corpo humano e o repertório genético encontrado no microbioma intestinal é estimado acima dos 200 milhões de genes, o que expande grandemente o potencial metabólico dos seres humanos (Agus et al., 2021). A microbiota intestinal atua como filtro e reóstato biológico para a deteção, modificação e sintonia de grandes quantidades de sinais químicos do ambiente que depois circulam por todo o corpo. Assim, não é de todo surpreendente que as comunidades bacterianas intestinais influam diretamente na saúde humana (Hou et al., 2022).

Nas últimas duas décadas tem-se assistido a um considerável aumento do conhecimento acerca da microbiota, em grande parte devido aos extraordinários avanços no campo da metagenómica. Esta área dedica-se ao estudo da diversidade, taxonomia e do potencial funcional de comunidades microbianas através do estudo de material genético retirado diretamente de variadas amostras ambientais (Yen & Johnson, 2021). Coletivamente, estes estudos conduziram à noção amplamente aceite de que alterações da composição ou função da microbiota favorecem o aparecimento e progressão de várias doenças gastrointestinais, das quais se destaca a Síndrome do Intestino Irritável. A Síndrome do Intestino Irritável é uma doença crónica caracterizada

por dor abdominal associada a alteração da frequência ou aparência das fezes e distensão abdominal (Pimentel & Lembo, 2020). É uma doença com elevada prevalência, mais frequente nas mulheres e nos jovens, que cursa frequentemente com alterações psiquiátricas nos campos da depressão e da ansiedade, e que apresenta um enorme impacto socioeconómico e na qualidade de vida dos doentes (Pimentel & Lembo, 2020). A fisiopatologia desta doença tem por base a desregulação bidirecional do eixo cérebro-intestino, uma rede de comunicação entre o sistema nervoso entérico e o sistema nervoso central, que é regulada e influenciada por fatores genéticos, imunológicos e alterações na microbiota (Morais et al., 2021). Os percursos nestas redes biológicas incluem sinalização direta e indireta através de transmissores químicos, vias neuronais e elementos do sistema imunitário, condicionando vários aspetos como motilidade intestinal, hipersensibilidade visceral e alterações funcionais cerebrais. Disto resulta que os sintomas gastrointestinais e o estado psicológico tornam-se capazes de se influenciarem mútua e bidireccionalmente.

Neste trabalho pretende-se fazer uma revisão narrativa, baseada na melhor evidência, sobre a microbiota humana, a sua composição e funções, e discutir o papel da microbiota humana no tratamento da Síndrome de Intestino Irritável e o seu impacto na doença psiquiátrica associada.

METODOLOGIA

Na pesquisa bibliográfica utilizada na realização deste trabalho foi utilizado o motor de busca Pubmed durante o período compreendido entre 1 de janeiro de 2022 e 30 de maio de 2022 com os seguintes termos de pesquisa: “Human Microbiome”, “Gut Microbiome”, “Irritable Bowel Syndrome”, “Irritable Bowel Syndrome and psychiatric alterations” e “Irritable Bowel Syndrome Treatments”. Concentrámos a nossa pesquisa em artigos de revisão em língua inglesa, publicados entre 2016 e 2022, mas foram também consideradas as principais publicações cujas referências são citadas nesses artigos de revisão. Assim sendo, pontualmente foram também analisados estudos experimentais.

MICROBIOMA

Composição do Microbioma Humano

Quando a existência de microorganismos foi revelada pela primeira vez por avanços na microscopia no século XVIII, poucos imaginaram a sua onnipresença. Sabemos hoje que habitam todos os tipos de ambientes e que estão envolvidos na regulação tanto de ambientes físicos como de biosferas orgânicas. Não surpreende assim que os microorganismos tenham estabelecido uma multiplicidade de relações, algumas benéficas, outras deletérias, com organismos unicelulares e multicelulares, incluindo humanos.

A complexidade destas relações é de tal ordem que acaba por ser o maior obstáculo à compreensão dos microorganismos. Muito do nosso conhecimento no campo da microbiologia provém de estudos baseados em cultura puras, isolando e cultivando uma estirpe específica num ambiente controlado. No entanto, nem todos os microorganismos podem ou conseguem ser cultivados em culturas e meios de cultura artificiais privam os microorganismos das interações com outras espécies que ditaram as suas características, comportamento e percurso evolutivo. Isto significa que os génotipos e fenótipos dos microorganismos no interior de rudimentares placas de petri são manifestamente diferentes dos que se encontram na natureza.

Aos dias de hoje, temos um conhecimento profundo e detalhado da composição da microbiota intestinal humana (Yen & Johson, 2021). Tal deve-se ao facto da recente evolução no campo das técnicas de sequenciação de DNA de nova geração e no surgimento do conceito de metagenómica. De uma forma simplista, a metagenómica, também conhecida como genómica comunitária, consiste na análise genética de comunidades de microorganismos contidas em ambientes naturais vivos. Da perspetiva da microbiologia, a metagenómica estuda microorganismos que não podem ser cultivados. Esta alternativa à homogeneidade genética da cultura pura dá aos investigadores a capacidade de capturar melhor a extraordinária diversidade presente nas comunidades microbianas e a sua identificação precisa. O estudo de diversas comunidades microbianas, por sua vez, apresenta à comunidade científica uma melhor compreensão tanto da nossa própria fisiologia como dos sistemas do mundo em que vivemos. Fatores limitantes, como por exemplo o desconhecimento das necessidades

nutricionais de determinados subgrupos bacterianos, que levava a que a maioria dos microrganismos permanecesse por identificar e que proporcionava uma visão limitada da diversidade das espécies, foram assim abolidos. A identificação taxonómica dos microrganismos e a quantificação da sua abundância relativa através da comparação com sequências de referência foi já alvo de uma enorme quantidade de estudos, incluindo projetos de investigação que conduziram a uma caracterização precisa do microbioma intestinal humano utilizando amostras de centenas de indivíduos (Yen & Johson, 2021).

Apesar de altamente diversificada, do grande número de espécies bacterianas, e de abundâncias relativas muito variáveis de pessoa para pessoa, a maioria das bactérias presentes no trato gastrointestinal de adultos saudáveis é classificada em dois filos: Firmicutes e Bacteroidetes (Chong et al., 2019). O filo Firmicutes, Gram positivas, é o mais abundante e diverso do trato gastrointestinal, correspondendo a cerca de 65% de toda a microbiota intestinal; segue-se-lhe o filo Bacteroidetes, Gram negativas, com aproximadamente 25% (Chong et al., 2019). Predominam organismos anaeróbios face a organismos aeróbios e, como expectável, à medida que se analisam níveis taxonómicos mais aprofundados como género e espécie, verifica-se uma enorme diversidade biológica de indivíduo para indivíduo, pelo que se considera que cada indivíduo possui uma impressão digital da microbiota intestinal própria e que corresponde a um perfil bacteriano único (Ghosh & Pramanik, 2021). O peristaltismo e a acidez gástrica influenciam a variedade e a localização das bactérias no tubo digestivo. Por conseguinte, a distribuição da microbiota ao longo do trato gastrointestinal não é homogénea, apresentando menores densidade e a diversidade bacterianas no estômago e com o cólon a representar a porção intestinal mais densamente povoada (Chong et al., 2019; Ghosh & Pramanik, 2021). Há também uma grande variação da composição das comunidades bacterianas nos vários locais do trato gastrointestinal (Figura 1).

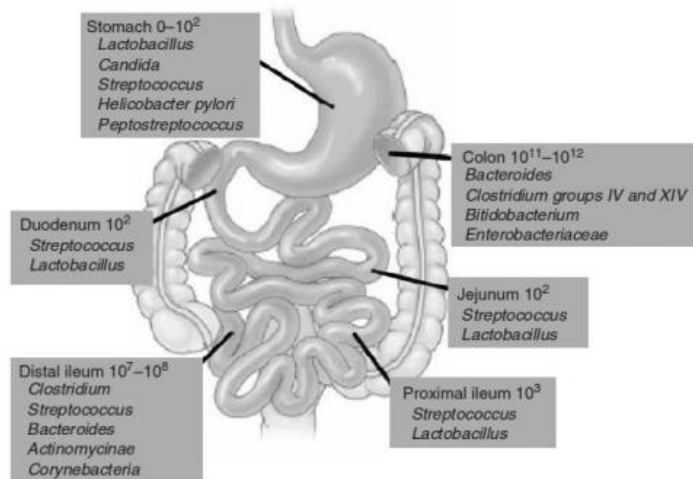


Figura 1. Composição e quantificação das espécies microbianas predominantes nas diferentes porções do trato gastrointestinal (adaptado de Donaldson et al., 2016).

Fatores Moduladores do Microbioma Humano

A totalidade da biomassa microbiana intestinal pode ser dividida em residentes permanentes ou autóctones, que formam a população estável do ecossistema, e os residentes temporários. Num adulto saudável, a flora entérica é relativamente regular ao longo do tempo e esta estabilidade do ecossistema intestinal é assumida quando variáveis como a dieta e o ambiente se mantêm relativamente constantes (Quigley, 2017). Alterações nestas variáveis podem introduzir alterações entéricas, dando origem aos residentes intestinais temporários, que por sua vez podem influenciar a composição, diversidade e densidade dos constituintes do ecossistema permanente.

Os principais fatores que contribuem para a modulação da composição do microbioma são o tipo de parto, a exposição pós-natal, a idade, o tipo de dieta e um conjunto extenso de fatores ambientais adicionais (Figura 2).

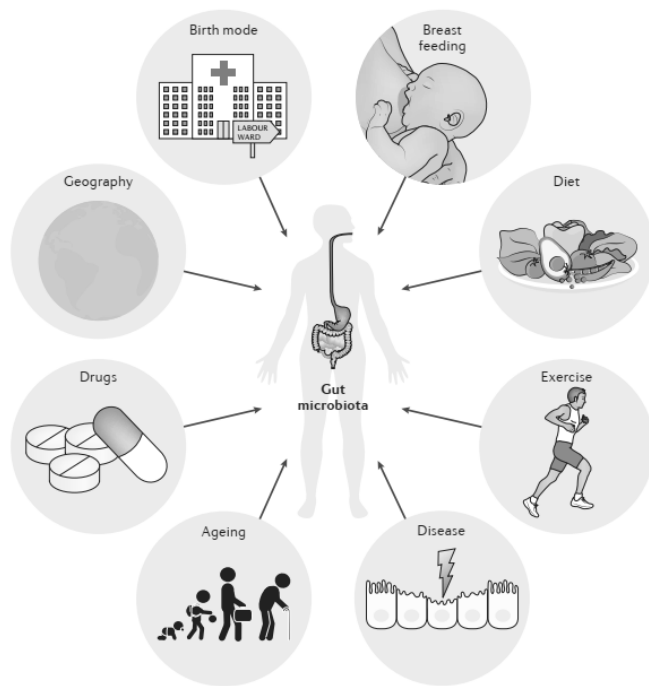


Figura 2. Principais fatores que influenciam a composição e a função da microbiota entérica humana (adaptado de Quigley, 2017).

A interação entre procariotas e as células eucariotas desempenha um papel importante desde o momento do nascimento pois é aí que tem início a colonização do intestino estéril (Adak & Khan, 2019). Apesar de existir alguma controvérsia sobre se o intestino do recém-nascido é desprovido de qualquer composição bacteriana no nascimento, sabe-se que numa fase inicial o número e a diversidade das comunidades bacterianas são extremamente reduzidos, passando por um processo de aumento gradual da sua complexidade (Laursen et al., 2021). A colonização do trato gastrointestinal tem o seu início aquando da passagem pelo canal de parto com o concomitante contacto com os fluídos vaginais maternos. Os microrganismos primordiais fundadores da microbiota do recém-nascido por via eutócica são essencialmente bactérias produtoras de ácido láctico provenientes da vagina materna; já se o parto for por cesariana, as bactérias iniciais serão mais semelhantes às bactérias de origem cutânea (Laursen et al., 2021). Por volta dos dois anos de idade, este ecossistema inicialmente imaturo está já bem mais próximo dos atributos da microbiota do adulto. Enquanto que as bactérias colonizadoras precoces do intestino neonatal são principalmente aeróbios dos géneros *Staphylococcus* e *Streptococcus*, com o avançar da idade a microbiota torna-se mais complexa e estável, convergindo num padrão comum onde predominam os anaeróbios como os *Firmicutes* (Santacroce et al., 2021). A microbiota continua em constante

evolução até à idade adulta, com um aumento gradual de *Bacteroides*, uma diminuição de *Lactobacillus* por volta dos 5 anos de idade, e redução de *Bifidobacterium* no fim da adolescência. Nos adultos saudáveis, a microbiota intestinal tende a permanecer relativamente estável e é comum, na terceira idade, verificar-se uma redução de *Bacteroides* e um incremento de *Enterococcus*. Os idosos apresentam significativa redução da diversidade, franca instabilidade e maior variabilidade inter-individual da microflora intestinal quando comparados com indivíduos mais jovens, alterações que se correlacionam com as comorbilidades e com a maior utilização de fármacos característica desta fase da vida (Santacroce et al., 2021).

A dieta de cada indivíduo é também um aspeto muito importante a ter em consideração, quer nas fases iniciais da vida, quer na idade adulta. Na criança, aleitamento com leite materno, leite artificial e o tipo e precocidade da introdução da diversidade alimentar interferem com a composição da microbiota (Ratsika et al., 2021). Um exemplo paradigmático desta afirmação é a observação de que recém-nascidos amamentados possuem 99% de bifidobactérias na sua microbiota enquanto que os que se alimentam de leite de fórmula detêm uma flora mais diversificada (Ratsika et al., 2021). Isto deve-se ao facto de o leite humano ser muito rico em oligossacáridos que atuam como prebióticos, estimulando a viabilidade e atividade das bifidobactérias. Na idade adulta, o tipo de dieta encontra-se fortemente relacionado com a composição da microbiota intestinal a longo prazo: um consumo regular de carnes vermelhas favorece um ecossistema rico em *Bacteroides*, enquanto nos vegetarianos é evidente um predomínio de *Prevotella* (Beam et al., 2021).

Aos dias de hoje, o nosso planeta é caracterizado pela existência de sociedades díspares, com diferentes pools genéticos, habitando diferentes localizações, expostas a diferentes desafios ambientais e sociais, e com adoção de diferentes estilos de vida. Aquela em que vivemos é uma sociedade tecnologicamente cada vez mais complexa e evoluída, com mais recursos económicos, melhores condições sanitárias, baixa mortalidade infantil e elevadas taxas de imunização. Isto são apenas alguns dos exemplos de fatores ambientais adicionais que têm o potencial de induzir alterações na microbiota intestinal. Em concordância, vários estudos têm revelado diferenças significativas entre o microbioma de populações distintas (Shanahan et al., 2021).

Funções do Microbioma Humano

As funções de nutrição e defesa do tubo digestivo dependem não só das suas estruturas intrínsecas, mas também da presença, composição e atividade das comunidades microbianas que o colonizam. A altamente diversificada e metabolicamente ativa microbiota exerce importantes influências sobre a saúde e a doença, com a relação hospedeiro microbiota a ser descrita como um ecossistema simbiótico mutualístico onde ambos beneficiam desta relação (Fan & Pederson, 2021).

A microbiota intestinal emite uma série de sinais reguladores positivos e negativos, com efeitos metabólicos e imunológicos importantes na homeostasia do hospedeiro. As principais funções da microbiota intestinal podem ser classificadas em três níveis: metabólicas, tróficas e protetoras ou defensivas (Hou et al., 2022).

As funções metabólicas desempenhadas pela microbiota entérica consistem na recuperação de energia e nutrientes dos alimentos. A microbiota intestinal é constituída essencialmente por anaeróbios obrigatórios, que obtêm energia pela fermentação de hidratos de carbonos não absorvidos numa reação que para além de levar à produção de quantidades variáveis de hidrogénio e dióxido de carbono, é essencial à muito importante produção de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) como o acetato, propionato e butirato (Agus et al., 2021). Estes desempenham funções importantes no fornecimento energético às células epiteliais do trato gastrointestinal e contribuem para uma melhoria da função da barreira intestinal através da acidificação do lúmen colónico, impedindo o crescimento de componentes bacterianos patogénicos. Ainda no campo dos efeitos metabólicos, a microbiota é também importante na produção de algumas vitaminas e na absorção de minerais com o magnésio e o cálcio (Agus et al., 2021).

Os AGCC têm também um papel muito importante em termos de funções tróficas no epitélio intestinal. O acetato, propionato e butirato estimulam a diferenciação celular, a proliferação celular epitelial e a proliferação de linfócitos intraepiteliais. A colonização intestinal induz o desenvolvimento anatómico do epitélio intestinal, condiciona o padrão de microvilosidades, acelera a taxa de renovação epitelial e dá início à maturação do tecido linfoide *Gut Associated Lymphoid Tissue* (GALT). Na verdade, a colonização bacteriana desempenha um papel fundamental como indutor da maturação do sistema imunitário adquirido e dos seus mecanismos reguladores. Roedores criados em condições de assépsia apresentam atrofia das estruturas imunitárias da mucosa, como

fóliculos linfóides de pequeno tamanho, escassez de linfócitos intra-epiteliais e da lâmina própria, bem como do sistema imunitário sistêmico (Kim, 2021).

Em relação às capacidades protetoras, o intestino humano constitui a principal barreira de contacto com o meio externo. As células epiteliais intestinais funcionam como uma barreira física e química que impede as bactérias entéricas de interagirem com a lâmina própria e de participarem ativamente nas respostas imunitárias inatas (Régner et al., 2021). A microbiota contribui para este efeito pois a presença de bactérias nativas que ocupam os nichos ecológicos acessíveis previne invasões por parte de componentes microbianos exógenos ao ecossistema eventualmente capazes de provocarem situações patogénicas.

As funções defensivas da microbiota funcionam muito mais do que uma simples barreira física, pois o trato gastrointestinal funciona como um importante órgão imunológico. Uma percentagem muito considerável de células do sistema imunitário estão presentes no intestino, fornecendo uma discriminação entre antigénios inofensivos ou patogénicos. Os antigénios presentes no lúmen intestinal são geralmente reconhecidos pelas células dendríticas presentes nas placas de Peyer, as quais possuem processos dendríticos capazes de promover a sua translocação da lâmina própria para o lúmen através de junções de oclusão (Kim, 2021). A patogenicidade das bactérias determinará se as células dendríticas induzirão autotolerância via secreção de citocinas anti-inflamatórias como IL-10 ou TGF- β , ou responderão de forma agressiva com produção de citocinas pró-inflamatórias. Também se atribui à microbiota a capacidade de estimular a produção de mucinas gástricas e imunoglobulinas que inibem a adesão de microorganismos patogénicos (Kim, 2021).

A manutenção de uma microbiota benéfica requer um equilíbrio homeostático entre as comunidades microbianas, e também entre os microrganismos e o intestino do hospedeiro. Perda das funções acima citadas, por exemplo pelo influxo de mediadores inflamatórios ou pela invasão de agentes patogénicos que provoquem reações imunológicas intensas, conduz a alterações no ambiente intestinal alterando a composição da microbiota, surgindo assim uma condição de disbiose. Disbiose não é mais do que uma condição de desequilíbrio da microbiota comensal, com perda ou diminuição da diversidade microbiana, que conduz a alterações na imunidade e integridade intestinal, e que está na base na origem de uma série de patologias (Chen et al., 2021).

Microbiota e o eixo cérebro intestino

O Sistema Nervoso Central atua sobre o intestino regulando funções gastrointestinais como a motilidade, a secreção de mucina, a produção hormonal e a produção de citocinas por células do sistema imune ao nível da mucosa intestinal (Mayer et al., 2022). Por sua vez, o Sistema Nervoso Entérico também exerce funções a nível central. Este último consiste na maior rede neuronal do sistema nervoso periférico e autonómico, sendo constituído por cerca de 200 a 600 milhões de neurónios que se organizam nos plexos de *Auerbach* e *Meissner*. O intestino, pela ação da sua estrutura neuronal e da comunidade microbiana e dos seus metabolitos, possui a capacidade de modular o Sistema Nervoso Central. O cérebro e o intestino formam assim um eixo de comunicação bidirecional, com a informação a ser gerada tanto a nível intestinal como ao nível do sistema nervoso central (Figura 3).

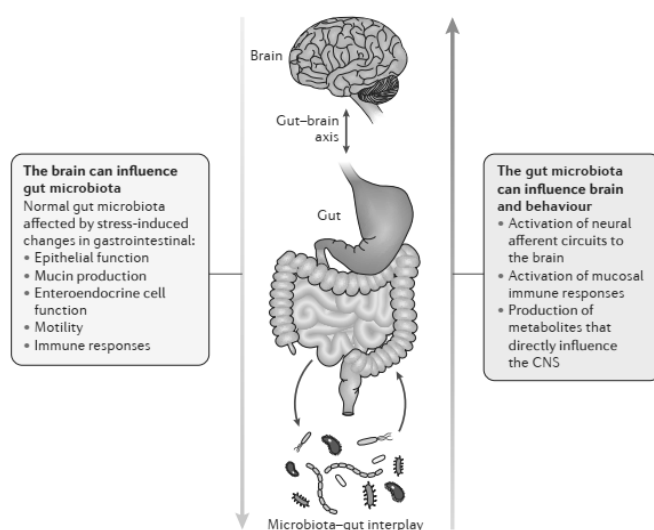


Figura 3. Eixo Cérebro Intestino representativo da interação bidirecional que ocorre entre a microbiota entérica, o trato gastrointestinal e o cérebro (adaptado de Collins & Bercik, 2019).

Vários estudos têm demonstrado que a comunidade simbiótica intestinal desempenha um papel fulcral no diálogo estabelecido no eixo cérebro-intestino, pelo que é considerado fundamental para a manutenção da homeostasia do hospedeiro. Vários neurotransmissores são produzidos por espécies bacterianas comensais como a serotonina, o GABA, as catecolaminas, a acetilcolina e a histamina (Gershon & Margolis, 2021). A microbiota participa também no metabolismo do aminoácido essencial

triptofano, e está bem documentado o papel do seu metabolito a serotonina em termos de saúde mental (Gershon & Margolis, 2021). Estes princípios demonstram bem o papel fundamental que a diversidade microbiana entérica exerce sobre a comunicação que se estabelece entre o cérebro e o intestino. A serotonina, neurotransmissor cuja maior parte se encontra a nível entérico e onde desempenha um papel fundamental na iniciação dos reflexos peristálticos e secretores e na modulação das sensações viscerais, é determinante neste diálogo. Acrescentar ainda que, para além da componente neuronal, existem outras vias de sinalização capazes de influenciarem este eixo, nomeadamente, hormonal, metabólica e imunológica (Mayer et al., 2022). No seu conjunto, as diferentes vias de comunicação providenciam à flora entérica e aos seus metabolitos formas distintas para estabelecer contacto com o cérebro, existindo assim uma rede complexa e diversa de mecanismos através dos quais a comunidade bacteriana intestinal pode exercer funções no comportamento e na saúde humana.

Conhecer e caracterizar este ecossistema diverso é crucial na compreensão do seu papel na saúde e na doença. Identificar o que modula e regula o equilíbrio da comunidade microbiana, prevenindo disbiose, é um campo fascinante de investigação em termos da predição de estados patológicos e no desenvolvimento de novas ferramentas terapêuticas. Uma das linhas de investigação com maior interesse consiste no perceber do contributo da disbiose entérica no processo de inflamação gastrointestinal e a influência deste no eixo cérebro-intestino.

Alterações no equilíbrio deste eixo associam-se a disfunções a nível gastrointestinal e a nível do Sistema Nervoso Central, traduzindo-se em doenças inflamatórias intestinais, perturbações funcionais gastrointestinais, do comportamento alimentar, perturbações do espectro do autismo e perturbações do humor, ansiedade e depressão (Schachtel & Rosshart, 2021). São vários os estudos que estabelecem uma correlação positiva entre as doenças gastrointestinais e as perturbações psiquiátricas, fornecendo mais uma evidência da importância do diálogo harmonioso entre o cérebro e o intestino (Jang et al., 2020). Entre estas destaca-se a Síndrome do Intestino Irritável, um dos distúrbios gastrointestinais funcionais mais comuns em todo o mundo e cujos doentes frequentemente apresentam sintomas psiquiátricos ou doenças psiquiátricas associadas, particularmente a ansiedade e a depressão, mas também insónia e perturbações do comportamento alimentar (Margolis et al., 2021).

SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

Definição

A Síndrome do Intestino Irritável (SII) é uma das doenças gastrointestinais mais comuns em todo o mundo, com impacto significativo na qualidade de vida dos doentes, e com um grande peso económico nos serviços de saúde pois representa cerca de 40% de todas as referências à consulta especializada de Gastroenterologia (Camilleri, 2021). É um distúrbio gastrointestinal funcional, sem alterações anómalas radiológicas, endoscópicas, físicas ou bioquímicas sugestivas da existência de doença orgânica. Esta síndrome é caracterizada por dor, distensão abdominal, alterações nos hábitos intestinais e obstipação e/ou diarreia. O aumento do volume abdominal é um sintoma acompanhante comum e não são incomuns a existência de manifestações extraintestinais que incluem cefaleias, dismenorreia, dispareunia, alterações da libido e fadiga (Farmer et al., 2020). O seu diagnóstico é essencialmente clínico e, atualmente, utilizam-se os critérios Roma IV para o diagnóstico, que consistem em dor ou desconforto abdominal recorrente, pelo menos um dia por semana, nos últimos três meses, associada a duas ou mais das seguintes características: melhoria com a defecação, alteração na frequência de evacuações e alteração na consistência das fezes. Estes critérios devem ser cumpridos nos últimos 3 meses, com início dos sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico (Farmer et al., 2020).

Para que se façam melhores diagnósticos, se trate eficazmente, e melhor se compreendam os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, na prática clínica a classificação Roma IV subdivide os pacientes em quatro subtipos de acordo com a perceção do doente quanto à consistência anormal das fezes usando a Bristol Stool Form Scale, e não quanto à frequência. Com base no padrão das fezes e segundo a Bristol Stool Form Scale, a Síndrome do Intestino Irritável é classificada em quatro subtipos: SII com predominância de diarreia (SII-D), SII com predominância de obstipação (SII-O), SII com características mistas (SII-M) se houver um padrão misto de alternância entre diarreia e obstipação, e SII não definida ou indiferenciada (SII-I) quando nos sintomas não se define nenhum tipo. Esta subdivisão é realizada de acordo com o sintoma predominante, não sendo estática, uma vez que os doentes podem alternar entre diferentes subtipos ao longo do tempo (Munjal et al., 2019). Referir também que os

pacientes podem apresentar períodos consideráveis de tempo com consistência normal das fezes, levando a uma alocação significativa de pacientes ao subtipo indiferenciado.

Epidemiologia, Fisiopatologia e Etiologia

Os dados epidemiológicos indicam que a SII detém uma prevalência global variável entre os 10 a 25%, de aproximadamente 15% na Europa e norte do continente americano, apresentando alguma variabilidade de acordo com a região, critérios de diagnóstico utilizados, idade e gênero (Defrees & Bailey, 2017). A prevalência mundial média cifra-se nos 11.2% e a nível nacional estima-se que esta condição afete entre 5 a 10% da população (Defrees & Bailey, 2017). Todos estes números devem ser encarados com alguma prudência pois é muito frequente o seu subdiagnóstico clínico na comunidade. A SII ocorre mais frequentemente em países industrializados, em pessoas jovens, sendo por norma diagnosticada na fase do adulto jovem entre os 20 e os 40 anos, e com maior frequência no sexo feminino numa proporção 2:1 (Camilleri, 2021). Algumas meta-análises têm sido efetuadas no sentido de analisar a prevalência global e identificar fatores de risco. O único fator de risco com clara associação estatística de associação a uma maior incidência é o gênero feminino (Camilleri, 2021). Stress psicológico e estado de inflamação intestinal surgem como dois fatores de risco também aceites, enquanto fatores como a idade e estatuto socioeconómico não demonstram ter uma relação significativa com a prevalência da SII (Deiteren et al., 2016; Camilleri, 2021).

Os mecanismos patofisiológicos associados à SII são complexos, multifatoriais, e longe de estarem completamente elucidados. Sabemos hoje que a fisiologia da SII está relacionada com uma combinação de fatores biológicos, psicológicos e sociais, integrados num modelo patofisiológico biopsicossocial, modelo este baseado essencialmente na associação entre dois pontos fundamentais. O primeiro ponto consiste na ocorrência de disfunção intestinal, condicionada por distúrbios da motilidade, alterações da microbiota intestinal incluindo sobrecrecimento anormal da microbiota em zonas do intestino delgado, hipersensibilidade visceral, e alterações neuroendócrinas. O segundo ponto consiste no nível de somatização individual, que tem a ver com a perceção e intensidade dos sintomas, e que é condicionado por situações de maior ou menor labilidade emocional resultantes da influência de fatores genéticos e ambientais/sociais (Ford et al., 2020).

Na base dos processos fisiopatológicos está a desregulação da motilidade intestinal, onde os doentes apresentam aumento da retenção de gás no intestino com sensação de distensão abdominal e atraso no esvaziamento, levando a dor abdominal e hipersensibilidade visceral. Os processos inflamatórios parecem ter um papel muito importante pois estes indivíduos apresentam um número aumentado de linfócitos, mastócitos e mediadores inflamatórios IL-6 e IL-1 na mucosa intestinal, cujas células se tornam mais permeáveis levando à ocorrência de transudação de fluído para o intestino (Farmer et al., 2020).

Apesar da sua elevada prevalência e de incidência globalmente crescente, a sua etiologia é desconhecida, tendo a genética, os fatores ambientais, imunológicos e psicológicos do hospedeiro um papel preponderante na patogénese da doença. A corrente mais atual assume que uma determinada predisposição individual atua com um conjunto de fatores alimentares, ambientais, infecciosos e tóxicos, que conduzem a um aumento da permeabilidade epitelial e culminam com inflamação da mucosa intestinal e ativação imunológica (Farmer et al., 2020). Alguns autores identificaram a existência de uma ligação entre a utilização prévia de antibióticos e uma maior probabilidade de desenvolvimento de SII (Krogsgaard et al., 2018). Infecção prévia do intestino delgado parece também estar associada a uma maior probabilidade de desenvolvimento de SII, particularmente quando esta é causada por bactérias ou protozoários, enquanto enterite infecciosas virais parecem não contribuir tanto para este aumento de risco (Klem et al., 2017).

Uma nota final apenas para explicar brevemente a provável existência de uma componente genética na SII. Existe maior incidência de SII entre gémeos monozigóticos ou dizigóticos, e membros da mesma família, incluindo pais e filhos ou mesmo até membros em terceiro grau, têm uma maior probabilidade de desenvolver esta doença quando comparados com grupos controlo (Ford et al., 2020). Dos genes estudados, o gene SERT (*serotonin reuptake transporter*) é aquele que até agora foi alvo de maior investigação. No geral, os resultados globais destes estudos não são consensuais, alguns contraditórios até, mas todos se focam na identificação de polimorfismos genéticos que estejam relacionados com uma maior incidência de SII (Jin et al., 2016). Alguns estudos correlacionam certos polimorfismos com variantes de SII-D e SII-O (Makker et al., 2015), enquanto outros evidenciam um aumento da expressão do gene SERT como estando

associado ao desenvolvimento de SII-O e a diminuição da expressão do gene SERT como estando associado ao desenvolvimento de SII-D (Vahora et al., 2020).

Síndrome do Intestino Irritável e Doença Mental

A coexistência da Síndrome do Intestino Irritável e da doença psiquiátrica é frequente, em particular a ansiedade e a depressão, mas também insónia e várias perturbações do foro do comportamento alimentar. Alguns estudos sugerem que doentes com Síndrome do Intestino Irritável têm um risco três vezes superior ao de indivíduos saudáveis de desenvolver sintomas de ansiedade e depressão, e alguns destes estudos indicam até que os sintomas depressivos são mais graves (Staudacher et al., 2021). Até 75% dos doentes com SII apresentam ansiedade ou depressão (Hadjivasilis et al., 2019), embora não seja claro se esta prevalência aumentada faz parte da fisiopatologia da SII ou se é simplesmente um resultado direto da natureza crónica e debilitante desta síndrome (Oh et al., 2020). Importa, no entanto, referir que esta relação não é consensual entre estudos, nem à relação entre SII e risco aumentado de depressão e ansiedade, nem à relação entre os diferentes subtipos e sintomas depressivos. Enquanto alguns estudos encontram relação com SII-O ou SII-D, mas não com os restantes, outros estudos não encontram relação com nenhum subtipo (Zhang et al., 2018). Esta lacuna de consenso pode ser devida à frequente sobreposição com outras doenças gastrointestinais funcionais que também parecem ser importantes em termos de desenvolvimento de doença mental.

A coexistência de uma doença psiquiátrica acresce à carga da doença e está associada a uma maior procura de serviços de saúde e medicação. Indivíduos com SII que têm concomitantemente o diagnóstico de perturbação de ansiedade ou depressão reportam haver um impacto superior na qualidade de vida geral e dos sintomas gastrointestinais em particular, comparativamente com indivíduos apenas com SII (Staudacher et al., 2021). Para além dos fatores psicológicos influenciarem os sintomas da SII, também modificam o comportamento do doente no que se refere à procura de cuidados de saúde, alterações comportamentais estas que muitas vezes contribuem para piores prognósticos (Weerts et al., 2019). Alguns estudos indicam que a qualidade de vida a longo termo destes doentes depende dos sintomas psicológicos coexistentes

em vez de acompanhar paralelamente a melhoria dos sintomas gastrointestinais (Lee et al., 2017).

Embora várias variáveis psicológicas como eventos stressantes durante a vida desempenhem um papel importante em doentes com SII levando a um aumento dos níveis de ansiedade, entre os fatores psicológicos com maior impacto na gravidade da SII sobressaem a somatização e a catastrofização (Weerts et al., 2019).

A somatização é um fator de risco para o surgimento da SII que influencia a forma como os pacientes encaram a sua própria doença, a eficácia dos tratamentos, os resultados de intervenções e o impacto da doença na sua própria vida (Surdea-Blaga et al., 2016). A perturbação de somatização é caracterizada pelo indivíduo em relatar um ou mais sintomas físicos, acompanhados por níveis significativos e desproporcionais de angústia e preocupação incapacitante, sem a evidência de uma condição médica que justifique esses mesmos sintomas. A somatização pode explicar os sintomas extra gastrointestinais frequentemente associados à SII, nomeadamente as cefaleias, a fadiga, as queixas musculoesqueléticas, os sintomas urinários e os sintomas sexuais.

Concomitante à somatização temos também a catastrofização, distorção cognitiva que pode ser simplisticamente definida como uma estratégia mal-adaptativa que culmina num processo cognitivo negativo de amplificação, ruminação, desamparo e preocupação exagerada face à doença ou a aspetos particulares da doença. A catastrofização da dor abdominal em doentes com SII é frequente, com marcada tendência no aumentar da gravidade da dor e no sentimento de impotência em relação a ela, seja em resposta direta à dor ou em antecipação a estímulos dolorosos. Doentes com SII que experienciam níveis mais elevados de depressão e de ansiedade exibem níveis mais elevados de pensamentos catastróficos face à doença (Staudacher et al., 2021). Consequentemente, por meio desse estilo de pensamento, apresentam dor mais intensa e maiores limitações na execução de atividades diárias, o que por sua vez aumenta os níveis de ansiedade e de depressão, formando-se um ciclo que se auto-alimenta (Staudacher et al., 2021).

Síndrome do Intestino Irritável e Alterações do Microbioma

Um vasto conjunto de artigos científicos têm demonstrado alterações na proporção de vários grupos bacterianos e diminuição da diversidade das populações bacterianas em doentes com SII quando comparados com controlos saudáveis (Zhuang et al., 2020).

As investigações iniciais da microbiota fecal, realizadas no final do século XX e recorrendo a culturas de material fecal de doentes com SII, tiveram como achados mais consistentes uma diminuição da proporção de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e aumento do género *Enterobacter*. Mais tarde, já neste século, começam a ser realizados estudos da composição da microbiota utilizando reação em cadeia polimerase, convencional e em tempo real, e atualmente são frequentes os estudos baseados em técnicas de sequenciamento do DNA de nova geração. Estes permitem confirmar que a microbiota fecal está consideravelmente alterada na SII, com uma diminuição da proporção de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (Zhuang et al., 2020). Permitem também caracterizar detalhadamente a microbiota dos diferentes subtipos de SII; através destas metodologias foram reportados uma diminuição da quantidade de *Lactobacillus* na SII-D do que na SII-C, quantidades mais baixas de *Bifidobacterium* na SII-D, quantidades maiores de *Veillonella* na SII-C do que nos grupos controlo, níveis mais elevados de *Enterobacteriaceae* e mais baixos de *Faecalibacterium prausnitzii* na SII-D do que em controlos saudáveis, níveis aumentados de *Streptococcus* na SII-D e diminuídos da SII-O, níveis aumentados de *Methanobrevibacter* na SII-O e diminuídos na SII-M, apenas para citar alguns (Zhuang et al., 2020).

Contudo, os vários resultados obtidos pela investigação relativos à composição e alterações da microbiota na SII são difíceis de comparar. À heterogeneidade dos métodos utilizados temos ainda que juntar os diferentes métodos de colheita das amostras, que pode igualmente influenciar a composição da microbiota intestinal detetada. Por exemplo, amostras de material fecal podem ser facilmente colhidas de forma não invasiva. No entanto, estas amostras representam maioritariamente as bactérias do lúmen do cólon distal, não refletindo de forma fiável e completa a composição microbiana do cólon proximal; já as amostras colhidas por biópsia representam maioritariamente a microbiota associada à mucosa. Estas dificuldades podem explicar o porquê de alterações da microbiota intestinal não serem consistentes nos diferentes subtipos de SII nos diferentes estudos. Apesar do acima descrito, há pontos que geram consenso na comunidade e que abaixo discrimino em forma de resumo:

- 1) Diminuição da diversidade microbiana nos doentes com SII, independentemente do subtipo.

- 2) Doentes SII-D apresentam níveis aumentados de *Enterobacteriaceae*, *Veillonella* e *Streptococcus*.
- 3) Doentes SII-O apresentam níveis aumentados de *Dorea spp.*, *Blautia*, *Roseburia*, *Ruminococcus* e *Methanobrevibacter*.
- 4) Doentes SII-M apresentam níveis diminuídos de *Bifidobacterium*, *Coliinsella*, *Streptococcus*, *Faecalibacterium*, *Christensenellaceae*, *Clostridiales* e *Methanobrevibacter*.

Mais do que uma simples catalogação da composição e diversidade bacteriana de cada doente, este tipo de estudos permite uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da SII. Por exemplo, sabemos hoje que as espécies bacterianas produtoras de butirato, como as dos géneros *Faecalibacterium*, *Eubacterium* e *Roseburia*, são pouco abundantes em doentes SII (Zhuang et al., 2020). O butirato é essencial na diferenciação das células epiteliais e no aumento da absorção de eletrólitos e água, mantendo a barreira intestinal e a função intestinal (Patel, 2021). Ao diminuir estas bactérias, e a consequente produção de butirato, interfere-se com a barreira intestinal e a função intestinal, culminando com o aumento do estado inflamatório, o que propicia um estado facilitador de doença (Patel, 2021).

Identificar as alterações do microbioma dos doentes SII permite também compreender as diferenças entre os subtipos de SII. Um bom exemplo é aquele fornecido pelas bactérias metanogénicas, os principais microrganismos responsáveis por remover o excesso de hidrogénio e a sua conversão em metano. Este processo, conhecido por metanogénese, consiste na etapa final do processo global de degradação anaeróbica da matéria orgânica biodegradável em metano e dióxido de carbono. De uma forma genérica, doentes com SII apresentam níveis mais baixos de agentes metanogénicos, o que implica uma capacidade reduzida na remoção do gás hidrogénio do cólon, o que explica o excesso de gás no abdómen, a dor abdominal e os sintomas de flatulência. No entanto, nos doentes pertencentes ao subgrupo SII-O, verifica-se um aumento destas bactérias metanogénicas. Este aumento leva a uma maior produção de metano e é sabido que o gás metano retarda a contratilidade intestinal, o que pode explicar o fenótipo de obstipação característico dos doentes SII-O. Nos doentes com SII-O, com trânsito intestinal lento e obstipação, o grau de atividade metanogénica parece estar relacionado com a gravidade da obstipação. Por sua vez, doentes SII-D tipicamente

apresentam níveis muito mais baixos de agentes metanogénicos, o que leva a grande acumulação de hidrogénio e reduzida produção de metano. A acumulação excessiva de gás provoca trânsito intestinal mais rápido em doentes com SII do subgrupo diarreico, uma vez que apresentam o cólon mais sensível ao aumento do volume intestinal (Zmora et al., 2019).

Para além das alterações qualitativas e quantitativas da composição da microbiota ao nível do cólon, alguns estudos têm sugerido que 65-85% dos doentes SII apresentam sobre-crescimento bacteriano ao nível do intestino delgado (SBID), (Takakura & Pimentel, 2020). No entanto, estes números devem ser encarados com grande precaução. O *gold-standard* para o diagnóstico de SBID é o aspirado jejunal seguido de cultura de 48 horas. É um teste invasivo, de difícil realização, pelo que a SBID é habitualmente diagnosticada através de métodos indiretos, como os testes respiratórios de hidrogénio, os quais apresentam uma baixa sensibilidade e especificidade (Takakura & Pimentel, 2020). Uma taxa muito elevada de falsos positivos no teste respiratório já foi demonstrada, provavelmente como resultado da metabolização dos substratos do teste pela microbiota do cólon em vez da do intestino delgado. Permanece assim por elucidar o papel, se algum, que a microbiota do intestino delgado tem na etiologia e fisiopatologia da SII.

Síndrome do Intestino Irritável e Tratamentos

O tratamento da SII envolve uma abordagem multidisciplinar que inclui o estabelecimento de uma eficaz relação médico doente, educação do doente e familiares, alterações dietéticas e comportamentais, farmacoterapia e uma abordagem psiquiátrica (Ferreira et al., 2020). Neste momento não existe cura para a SII, e aquilo que se oferece aos doentes são essencialmente medidas de controlo como dietas, exercício físico, utilização de probióticos, fármacos com efeitos gastrointestinais, fármacos com efeitos a nível do sistema nervoso central e psicoterapias (Figura 4). Estas medidas apresentam diferentes graus de eficácia consoante os estudos apresentados e as populações estudadas, com a sua prática a não gerar consensualidade na comunidade médica e científica (Ford et al., 2018). A abordagem terapêutica da SII inicia-se com a identificação do sintoma predominante, com uma análise da sua gravidade, com a educação do doente para com a doença e para o papel de stressores psicológicos, com

o médico a apresentar uma atitude tranquilizadora alertando para o caráter benigno da doença (Ferreira et al., 2020).

Estilo de vida e dieta. Se a qualidade de vida do doente não é significativamente afetada deve-se optar por alterações do estilo de vida como primeira linha. Exercício de intensidade ligeira mostrou ser benéfico no controlo dos sintomas, porém, o pilar das alterações do estilo de vida são as modificações da dieta. Uma grande proporção de doentes com SII associa os seus sintomas à ingestão de alimentos específicos sendo que os sintomas pós-prandiais e o medo da sua ocorrência (ansiedade antecipatória) contribuem significativamente para a redução da qualidade de vida destes indivíduos. As recomendações gerais incluem seguir um padrão alimentar regular, reduzindo a ingestão de fibras insolúveis, álcool, cafeína, alimentos condimentados e gorduras, acompanhado de atividade física regular e garantindo uma boa hidratação. Os doentes com SII são aconselhados a estabelecer um padrão regular de alimentação evitando adiar refeições e jejum prolongado, evitando grandes aportes de alimentos numa só refeição, e evitando alimentos específicos que os doentes identifiquem como desencadeantes (Sultan & Malhotra, 2017). Outro aspeto a ter em consideração é o consumo de fibras nestes indivíduos. As fibras e suplementos à base de fibras aceleram o trânsito intestinal, aumentam o volume das fezes e facilitam a sua passagem, resultando num aumento da frequência das defecações. Esses efeitos traduzem-se em benefícios clinicamente significativos para pessoas com obstipação crónica e doentes com SII-O. No entanto, também foi reportada uma exacerbação dos sintomas com o consumo de fibras, nomeadamente o surgimento de dor, flatulência e distensão abdominal (Ferreira et al., 2020). Outro aspeto a salientar na saúde destes doentes é a promoção de exercício físico. O exercício aeróbico surge como uma abordagem eficaz e viável em doentes com SII, sendo associado a aumento da qualidade de vida nestes doentes (Sultan & Malhotra, 2017).

Dieta com baixo teor de FODMAPs. Se os sintomas da SII persistirem, uma abordagem dietética de segunda linha deve ser considerada e as recomendações incluem seguir uma dieta com baixo teor de FODMAPs (“Fermentable Oligo-, Di- and Mono-saccharides And Polyols”). FODMAPs não são mais do que um grupo heterogéneo de hidratos de carbono de cadeia curta (HCCC) e polióis, com baixa absorção ao nível do intestino

delgado, aumentando a motilidade intestinal e sendo facilmente fermentáveis pelas bactérias intestinais do cólon (Bellini et al., 2020).

Existem evidências de que uma dieta com baixo teor de FODMAPs apresenta impacto positivo em termos de redução da dor abdominal, na distensão, flatulência e diarreia (Altobelli et al., 2017). Esta estratégia nutricional conduz a uma redução dos níveis séricos de interleucinas pró- inflamatórias IL-6 e IL-8 e à redução da quantidade de algumas bactérias fecais específicas (nomeadamente *Actinobacteria*, *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium prausnitzii*), levando a uma menor produção de ácidos gordos de cadeia curta e ácido butírico (Altobelli et al., 2017).

A associação entre FODMAPs e a microbiota intestinal ocorre também ao nível das células estaminais intestinais, levando a uma diferenciação anormal dessas células em células endócrinas anormais, aumentando a sua densidade a nível intestinal. O aumento de densidade de células endócrinas GI desempenha um papel importante no desenvolvimento de hipersensibilidade visceral, dismotilidade e secreção intestinal anormal, características dos doentes com SII (Staudacher & Whelan, 2017).

Convém no entanto frisar que a depleção de FODMAPs a longo prazo pode influir negativamente na microbiota intestinal, no metabolismo das células do cólon e no estado nutricional do doente. Os FODMAPs têm efeitos fisiológicos importantes, como o aumento do volume das fezes, o aumento da absorção de cálcio e a diminuição dos níveis de colesterol sérico, triacilgliceróis e fosfolípidos (De Palma & Bercik, 2022). Dietas com restrição de FODMAPs devem ser instituídas apenas por indicação de profissionais de saúde e não devem ser seguidas por longos períodos de tempo. Uma restrição na ordem das 4 semanas é geralmente suficiente para obter uma resposta clínica, com cerca de 2/3 dos doentes com SII a apresentarem melhorias sintomáticas nas primeiras duas semanas após o início da dieta (Kasti et al., 2022). Subsequentemente, os alimentos FODMAP devem ser progressivamente reintegrados na dieta, adequando o nível de restrição alimentar que o doente necessite para controlar eficazmente os sintomas (Kasti et al., 2022). Se não se verificarem quaisquer melhorias dos sintomas durante as 4 semanas de adesão à dieta com baixo teor de FODMAPs, a intervenção deve ser interrompida e outras opções terapêuticas devem ser consideradas (Kasti et al., 2022).

Modulação direta da microbiota. Os estudos microbiológicos intestinais acrescentaram uma faceta importante à investigação em nutrição através da incorporação do

microbioma como um dos principais contribuintes para os fenótipos metabólicos hospedeiros. No caso particular da SII, as relações interdependentes entre microrganismos bacterianos e os componentes da dieta sugerem fortemente que os sintomas da SII estão diretamente relacionados com a microbiota intestinal. A manipulação da microbiota, através da alteração da sua composição e da sua atividade metabólica, surge assim como caminho terapêutico eficaz na melhoria sintomática da SII, e terapêuticas que modulam diretamente a microbiota intestinal, como os probióticos e os prebióticos, podem contribuir para melhoria da sintomatologia (Lacy et al., 2021).

Probióticos. Os probióticos consistem em compostos de microrganismos vivos ou atenuados que são ingeridos sob a forma de alimentos ou suplementos e que conferem benefícios para a saúde humana aumentando a imunidade e inibindo o crescimento bacteriano. Há evidências de que os probióticos podem afetar a fermentação intestinal e estabilizar a microbiota, normalizando a relação entre as citocinas pró e anti-inflamatórias, tendo assim um efeito benéfico sobre a inflamação intestinal, permeabilidade e sensibilidade visceral (Surdea-Blaga et al., 2021).

Existe uma grande diversidade de probióticos, com diferenças ao nível da composição bacteriana, número de organismos viáveis e atividade. Alguns em particular, ricos em *Lactobacillus sp.* e *Bifidobacterium sp.*, parecem participar na produção de peptídeos antimicrobianos, contribuindo para a eliminação de bactérias patogénicas e na melhoria da função de barreira a nível da mucosa intestinal (Patel, 2021). São também capazes de induzir modulação benéfica da microbiota intestinal alterada, reduzindo a inflamação induzida pelas citocinas, hipersensibilidade visceral, dismotilidade gastrointestinal e até mesmo a atividade cerebral e depressão (Patel, 2021). Vários estudos demonstraram que as *Bifidobacterias* estão inversamente relacionadas com a dor abdominal em indivíduos saudáveis e que doentes com SII têm uma menor quantidade deste tipo de bactérias; a suplementação com probióticos ricos em *Bifidobactérias* é uma opção terapêutica a ter em conta, com algumas publicações a demonstrarem um alívio dos sintomas em doentes com SII após a sua toma (Simon et al., 2021). Em todo o caso, os efeitos destes tratamentos parecem depender da estirpe bacteriana do probiótico e de alguns fatores específicos do doente, como a idade e a presença de obstipação (Simon et al., 2021). Este é um exemplo isolado que caracteriza bem a incerteza que ainda existe

sobre os verdadeiros benefícios da utilização de probióticos como ferramenta terapêutica eficaz. As várias metanálises existentes diferem na sua conclusão sobre a efetividade dos probióticos na SII, sendo um dos principais motivos a heterogeneidade das espécies e estirpes bacterianas usadas, com diferentes estirpes com diferentes características microbiológicas a influenciarem a sua eficácia (Galica et al., 2022).

Prebióticos. Os prebióticos são substratos utilizados seletivamente por microrganismos hospedeiros que conferem benefícios à saúde pela estimulação seletiva do crescimento e/ou a atividade de bactérias benéficas (Simon et al., 2021). Enquanto os probióticos são organismos vivos, os prebióticos são compostos alimentares não digeríveis no trato GI, que funcionam como nutrientes para a microbiota fornecendo os substratos para o crescimento de bactérias específicas, alterando e moldando assim a microbiota. Quimicamente, os prebióticos são hidratos de carbono, sob a forma de dissacarídeos, oligossacarídeos, isomalto-oligossacarídeos, xilooligossacarídeos, transgalacto-oligossacarídeos e polissacarídeos, que são resistentes à digestão enzimática e química até atingirem o intestino grosso onde a sua fermentação por bactérias do cólon promove a formação dos produtos finais do metabolismo microbiano, essenciais na promoção da homeostase intestinal, na regulação de respostas inflamatórias e na integridade epitelial (Simon et al., 2021).

Apesar do reduzido número de estudos sobre a sua utilização e mecanismo de ação na SII, os prebióticos mais frequentemente estudados nesta patologia têm sido os frutanos do tipo inulina e os galacto-oligossacarídeos. A ausência de enzimas que os metabolizem no trato gastrointestinal favorece a sua utilização como substrato na fermentação anaeróbia da microbiota no cólon. Dado que apenas um número limitado de espécies bacterianas é capaz de os degradar, essas mesmas espécies poderão obter uma vantagem seletiva e aumentar em quantidade e em proporção pela facilidade na obtenção de energia através da fermentação de um substrato exogenamente fornecido. Sabe-se hoje que a inulina é capaz de estimular o crescimento seletivo de *Bifidobacterium adolescentis* e *Faecalibacterium prausnitzii*, duas espécies de bactérias cuja presença se correlaciona positivamente com uma melhoria dos sintomas gastrointestinais de doentes SII (Simon et al., 2021).

Psicoterapêutica. Nos casos de sintomatologia severa, nos casos de doentes refratários às intervenções nutricionais e terapêuticas acima descritas, e nos casos de doentes SII com exacerbação de patologia psiquiátrica, o tratamento de doentes SII inclui frequentemente tratamento farmacológico com psicofármacos e psicoterapia (Le Morvan de Sequeira et al., 2021).

Tendo em conta que a dor visceral é um importante sintoma nos doentes com SII, os Antidepressivos Tricíclicos (ADTs) e os Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina (SSRIs) podem ser utilizados como uma opção alternativa de tratamento da SII, com resposta favorável na redução da dor, na frequência de defecação e no aumento da qualidade de vida dos doentes em geral (Ford et al., 2019).

Os efeitos benéficos ao nível do alívio da sintomatologia relacionam-se com a influência que os antidepressivos exercem sobre os sintomas psiquiátricos que frequentemente acompanham estes doentes. Embora o seu mecanismo de ação na SII não esteja de todo esclarecido, a evidência apoia o seu uso em doses baixas no tratamento da dor abdominal (Paine, 2021). Os antidepressivos atuam ao nível do eixo cérebro-intestino pelos seus efeitos no sistema nervoso central e periférico ao nível da perceção da dor, humor, hipersensibilidade visceral e motilidade gastrointestinal (Ford et al., 2019). Estes efeitos periféricos e centrais tornam estes psicofármacos candidatos atrativos nos tratamentos das etiologias heterogéneas que causam os sintomas da SII. Embora a literatura não estabeleça doses concretas, quer os ADTs quer os SSRIs são iniciados em dose baixa, aproximadamente metade da dose usada no tratamento da depressão (Black & Ford, 2021). A escolha do antidepressivo tem em conta o sintoma dominante; por exemplo, um antidepressivo que melhore globalmente os sintomas da SII mas que tenha como efeito adverso obstipação será mais indicado para doentes SII-D e não será recomendado para doentes SII-C.

Os doentes que não respondem após 12 meses de terapêutica farmacológica devem ser referenciados para psicoterapia (Schaper & Stengel, 2021). Embora estes tipos de intervenções psicológicas possam funcionar como terapias autónomas visando diminuição dos sintomas gastrointestinais e melhoria do funcionamento geral, estas terapias complementam e otimizam as intervenções médicas, aumentam a adesão à terapêutica, e ajudam os doentes a lidar com os efeitos da doença crónica (Schaper & Stengel, 2021).

A psicoterapia cognitivo-comportamental, psicodinâmica e hipnoterapia são as principais opções, embora a primeira seja a mais utilizada e a que apresenta melhor evidência (Hetterich & Stengel, 2020). Os níveis de catastrofização e somatização dos doentes com SII influem na forma como os doentes percebem a dor, a distensão abdominal e os problemas relacionados com hábitos intestinais, interferindo na qualidade de vida dos doentes. As intervenções cognitivo-comportamentais abordam a maneira como os pacientes com SII experimentam, interpretam e respondem aos seus sintomas, ensinando técnicas e estratégias educacionais, comportamentais e cognitivas que lhes permitem alterar o seu comportamento e processos cognitivos em relação à sua doença, melhorando a sua qualidade de vida (Hetterich & Stengel, 2020). A terapia cognitivo-comportamental é uma forma de psicoterapia onde o terapeuta trabalha com os doentes para que estes contestem ativamente as suas crenças irracionais, fornecendo-lhes ferramentas que permitem aos doentes assimilar crenças racionais mais eficientes, com um impacto positivo na sua resposta emocional, cognitiva e comportamental. Focando-se na substituição de estratégias de *coping* mal-adaptativas por cognições e comportamentos mais positivos, tem como principal foco a relação entre pensamentos, comportamentos, reações físicas e emoções, com os doentes a construírem uma relação entre cada um desses fatores e a aprenderem formas de intervir nos seus próprios pensamentos e comportamentos para melhorar o humor e as emoções (Rnic et al., 2016). Este tipo de terapia mostrou ser eficaz na redução dos sintomas intestinais na SII, tanto no pós-tratamento quanto no seguimento de curto prazo, sobretudo em pacientes com subtipo SII-O (Hetterich & Stengel, 2020).

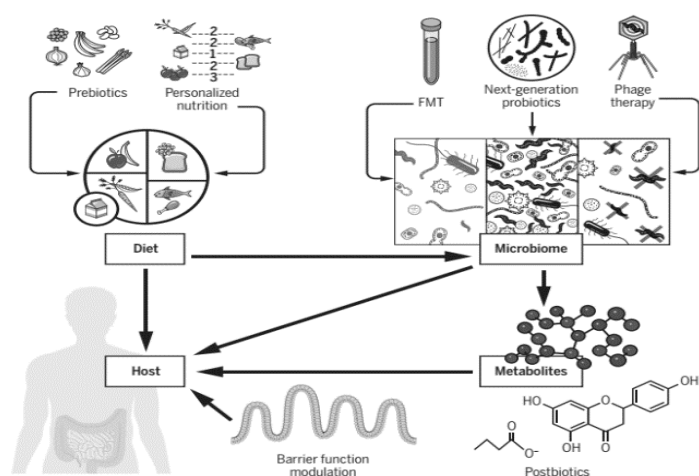


Figura 4. Abordagens terapêuticas baseadas em microbioma (adaptado de Zmora et al., 2019).

CONCLUSÃO

A última década foi testemunha de um notável progresso no campo da investigação microbiológica. Na sua infância, tal investigação centrou-se essencialmente em estudos descritivos e bastante limitados. Hoje, graças a desenvolvimentos tecnológicos extraordinários, temos uma caracterização muito mais detalhada do microbioma, da sua composição, da sua funcionalidade, dos seus produtos metabólicos, e das alterações que ocorrem durante a saúde e a doença.

Num espaço de tempo muito curto, a investigação microbiológica passou do laboratório para os domínios da prática clínica. Dado o seu potencial no facilitar de diagnósticos, previsão de prognósticos e orientação de tratamentos, esta área tem gerado um interesse considerável entre médicos, investigadores e profissionais da indústria. Três pressupostos subjacentes estão na base da aplicabilidade clínica da investigação microbiológica: em primeiro lugar, que consigamos definir o que é normal; em segundo lugar, que consigamos definir de forma precisa e reprodutível o que é anormal; e, em terceiro lugar, e talvez a mais importante, que possamos estabelecer uma relação clinicamente significativa entre uma determinada microbiota e um determinado estado de doença.

Existem ainda obstáculos à implementação de terapia microbiana na prática clínica. Estes desafios incluem a necessidade de desenvolver abordagens não invasivas para a amostragem direta da mucosa intestinal e tecnologias que permitam uma caracterização fiável dos diferentes microrganismos em diferentes regiões do intestino. Além disso, precisamos de determinar os mecanismos de atividades das diferentes estirpes bacterianas *in vivo*, permitindo assim a previsão das alterações no microbioma após o tratamento. Por último, precisamos de gerar dados clínicos de alta qualidade e conclusivos, sob a forma de grandes ensaios multicêntricos aleatórios e controlados por placebo, em diferentes cenários clínicos e em subpopulações humanas. Abordagens experimentais e regulamentares uniformes, rigorosas e imparciais, semelhantes aos cuidadosos processos de teste e aprovação praticados noutras intervenções humanas, permitirão a integração segura e eficaz a longo prazo de terapias de precisão baseadas em microbioma no tratamento de uma variedade de diferentes doenças.

A importância do eixo cérebro-intestino na manutenção da homeostase tem sido apreciada há muito tempo. Sabemos hoje que a microbiota é um dos principais

reguladores da função cérebro-intestinal, conduzindo à elevação da importância de um eixo distinto de microbiota-intestino-cérebro. Este eixo está a ganhar cada vez mais destaque em campos que investigam a base biológica e fisiológica das perturbações gastrointestinais, psiquiátricas e neurodegenerativas. A microbiota e o cérebro comunicam entre si através de várias vias, incluindo o sistema imunitário, o metabolismo do triptofano, e o sistema nervoso entérico, envolvendo metabolitos microbianos como ácidos gordos de cadeia curta, aminoácidos de cadeia ramificada, entre outros.

Uma das doenças cuja fisiopatologia envolve a desregulação bidirecional do eixo cérebro-intestino é a Síndrome do Intestino Irritável. Esta síndrome é uma das doenças gastrointestinais mais comuns em todo o mundo, com uma patofisiologia complexa e multifatorial, e que cursa frequentemente com alterações psiquiátricas nos campos da depressão e da ansiedade. Os estudos microbiológicos intestinais acrescentaram uma nova dimensão à compreensão da etiologia e fisiologia da SII, com várias investigações científicas a destacarem o microbioma e as suas alterações como um dos principais contribuintes para os fenótipos dos doentes SII. Manipular o microbioma destes doentes surge assim como um atrativo novo alvo terapêutico. Atualmente, a dieta, os prébióticos e os probióticos, são as tentativas de primeira geração que visam corrigir as perturbações microbianas e proporcionar alívio dos sintomas da SII. Estratégias terapêuticas de nova geração estão já a ser testadas; estas incluem transplantações fecais, terapias baseadas em bacteriófagos que visam a eliminação específica de elementos patogénicos do ecossistema entérico, e a utilização de pósbióticos onde o objetivo consiste em fornecer suplementos de metabolitos derivados de bactérias ou bloquear a sua geração, em vez de tentar enriquecer ou esgotar as bactérias que os produzem.

Outrora entendida sob uma perspetiva biopsicossocial integradora unicamente de fatores como a predisposição genética, fatores psicológicos associados a stress, e alterações intestinais como dismotilidade e hipersensibilidade visceral, à SII junta-se agora o fator microbioma e a hipótese microbiana na sua etiologia e patogénese. A história evolutiva do microbioma abriu o potencial para o estabelecimento de medidas preventivas, para a aplicação de melhores métodos de diagnóstico, e para o surgimento de novas opções terapêuticas para a SII que visam correção da causa subjacente em vez de se concentrarem apenas no alívio sintomático.

BIBLIOGRAFIA

Adak, A., & Khan, M. R. (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*, Feb;76(3):473-493. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>

Agus, A., Clément, K., & Sokol, H. (2021). Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*, Jun;70(6):1174-1182. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323071>

Altobelli, E., Del Negro, V., Angeletti, P. M., & Latella, G. (2017). Low FODMAP-diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. *Nutrients*, Aug 26;9(9):940. <https://doi.org/10.3390/nu9090940>

Beam, A., Clinger, E., & Hao, L. (2021). Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients*, Aug 15;13(8):2795. <https://doi.org/10.3390/nu13082795>

Bellini, M., Tonarelli, S., Nagy, A. G., Pancetti, A., Costa, F., Ricchiuti, A., de Bortoli, N., Mosca, M., Marchi, S., & Rossi, A. (2020). Low FODMAP Diet: Evidence, Doubts, and Hopes. *Nutrients*, Jan 4;12(1):148. <https://doi.org/10.3390/nu12010148>

Black, C.J., & Ford, A. C. (2021). Best management of irritable bowel syndrome. *Frontline Gastroenterol*, May 28;12(4):303-315. <https://doi:10.1136/flgastro-2019-101298>

Camilleri, M. (2021). Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review. *JAMA*, Mar 2;325(9):865-877. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22532>

Chen, Y., Zhou, J., & Wang, L. (2021). Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect Microbiol*, Mar 17;11:625913. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.625913>

Chong, P. P., Chin, V. K., Looi, C. Y., Wong, W. F., Madhavan, P., & Yong, V. C. (2019). The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front Microbiol*, Jun 10;10:1136. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01136>

Collins, S. M., & Bercik, P. (2019). The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology*, May;136(6):2003-14. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.075>

De Palma, G., & Bercik, P. (2022). Long-term personalized low FODMAP diet in IBS. *Neurogastroenterol Motil*, Apr;34(4):e14356. <https://doi.org/10.1111/nmo.14356>

Defrees, D. N., & Bailey, J. (2017). Irritable Bowel Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Prim Care*, Dec;44(4):655-671. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.009>

Deiteren, A., de Wit, A., van der Linden, L., de Man, J. G., Pelckmans, P. A., & de Winter, B. Y. (2016). Irritable bowel syndrome and visceral hypersensitivity: Risk factors and patho-physiological mechanisms. *Acta Gastro-Enterologica*, (Vol. 79, Issue 1, pp. 29–38)

Donaldson, G. P., Lee, S. M., & Mazmanian, S. K. (2016). Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol*, Jan;14(1):20-32. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3552>

Fan, Y., & Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*, Jan;19(1):55-71. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>

Farmer, A. D., Wood, E., & Ruffle, J. K. (2020). An approach to the care of patients with irritable bowel syndrome. *CMAJ*, 192(11), E275–E282. <https://doi.org/10.1503/cmaj.190716>

Ferreira, A. I., Garrido, M., & Castro-Poças, F. (2020). Irritable Bowel Syndrome: News from an Old Disorder. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*, 27(4), 255–268. <https://doi.org/10.1159/000503757>

Ford, A. C., Lacy, B. E., Harris, L. A., Quigley, E. M. M., & Moayyedi, P. (2019). Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 114(1), 21–39. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0222-5>

Ford, A. C., Moayyedi, P., Chey, W. D., Harris, L. A., Lacy, B. E., Saito, Y. A., & Quigley, E. M. M. (2018). American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*, 113(Suppl 2), 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0084-x>

Ford, A. C., Sperber, A. D., Corsetti, M., & Camilleri, M. (2020). Irritable bowel syndrome. *Lancet*, Nov 21;396(10263):1675-1688. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31548-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31548-8)

Galica, A. N., Galica, R., & Dumitraşcu, D. L. (2022). Diet, fibers, and probiotics for irritable bowel syndrome. *J Med Life*, Feb;15(2):174-179. <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0028>

Gershon, M. D., & Margolis, K. G. (2021). The gut, its microbiome, and the brain: connections and communications. *J Clin Invest*, Sep 15;131(18):e143768. <https://doi.org/10.1172/JCI143768>

Ghosh, S., & Pramanik, S. (2021). Structural diversity, functional aspects and future therapeutic applications of human gut microbiome. *Arch Microbiol*, Nov;203(9):5281-5308. <https://doi.org/10.1007/s00203-021-02516-y>

Hadjivasilis, A., Tsioutis, C., Michalinos, A., Ntourakis, D., Christodoulou, D. K., & Agouridis, A. P. (2019). New insights into irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment. *Annals of Gastroenterology*, 32(6), 554–564. <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0428>

Hetterich, L., & Stengel, A. (2020). Psychotherapeutic Interventions in Irritable Bowel Syndrome. *Front Psychiatry*, Apr 30;11:286. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00286>

Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J. B., Wei, L., Li, J., & Chen, Z. S. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*, Apr 23;7(1):135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>

Jang, S. H., Woo, Y. S., Lee, S. Y., & Bahk, W. M. (2020). The Brain-Gut-Microbiome Axis in Psychiatry. *Int J Mol Sci*, Sep 27;21(19):7122. <https://doi.org/10.3390/ijms21197122>

Jin, D. C., Cao, H. L., Xu, M. Q., Wang, S. N., Wang, Y. M., Yan, F., & Wang, B. M. (2016). Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 22, Issue 36, pp. 8137–8148). <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i36.8137>

Kasti, A., Petsis, K., Lambrinou, S., Katsas, K., Nikolaki, M., Papanikolaou, I. S., Hatziaelaki, E., & Triantafyllou, K. (2022). A Combination of Mediterranean and Low-FODMAP Diets for Managing IBS Symptoms? Ask Your Gut! *Microorganisms*, Mar 30;10(4):751. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10040751>

Kim, C. H. (2021). Control of lymphocyte functions by gut microbiota-derived short-chain fatty acids. *Cell Mol Immunol*, May;18(5):1161-1171. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00625-0>

Klem, F., Wadhwa, A., Prokop, L. J., Sundt, W. J., Farrugia, G., Camilleri, M., Singh, S., & Grover, M. (2017). Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, 152(5), 1042-1054.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.039>

Krogsgaard, L. R., Engsbro, A. L., & Bytzer, P. (2018). Antibiotics: a risk factor for irritable bowel syndrome in a population-based cohort. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 53(9), 1027–1030. <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1500638>

Lacy, B. E., Pimentel, M., Brenner, D. M., Chey, W. D., Keefer, L. A., Long, M. D., & Moshiree, B. (2021). ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*, 116(1), 17–44. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001036>

Laursen, M. F., Bahl, M. I., & Licht, T. R. (2021). Settlers of our inner surface - factors shaping the gut microbiota from birth to toddlerhood. *FEMS Microbiol Rev*, Aug 17;45(4):fuab001. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuab001>

Le Morvan de Sequeira, C., Kaeber, M., Cekin, S. E., Enck, P., & Mack, I. (2021). The Effect of Probiotics on Quality of Life, Depression and Anxiety in Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*, Aug 8;10(16):3497. <https://doi.org/10.3390/jcm10163497>

Lee, C., Doo, E., Choi, J. M., Jang, S.-H., Ryu, H.-S., Lee, J. Y., Oh, J. H., Park, J. H., & Kim, Y. S. (2017). The Increased Level of Depression and Anxiety in Irritable Bowel Syndrome Patients Compared with Healthy Controls: Systematic Review and Metaanalysis. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 23(3), 349–362. <https://doi.org/10.5056/jnm16220>

Makker, J., Chilimuri, S., & Bella, J. N. (2015). Genetic epidemiology of irritable bowel syndRome. *World Journal of Gastroenterology*, 21(40), 11353–11361. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i40.11353>

Margolis, K. G., Cryan, J. F., & Mayer, E. A. (2021). The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*, Apr;160(5):1486-1501. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066>

- Mayer, E. A., Nance, K., & Chen, S. (2022). The Gut-Brain Axis. *Annu Rev Med*, Jan 27;73:439-453. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-014032>
- Morais, L. H., Schreiber, H. L., & Mazmanian, S. K. (2021). The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol*, Apr;19(4):241-255. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0>
- Munjal, A., Dedania, B., & Cash, B. (2019). Update on Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome. *Current Gastroenterology Reports*, 21(6), 25. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0692-7>
- Oh, S. J., Takakura, W., & Rezaie, A. (2020). Shortcomings of Trials Assessing Antidepressants in the Management of Irritable Bowel Syndrome: A Critical Review. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/jcm9092933>
- Paine, P. (2021). Current and future treatment approaches for pain in IBS. *Aliment Pharmacol Ther*, Dec;54 Suppl 1:S75-S88. <https://doi.org/10.1111/apt.16550>
- Patel, N.V. (2021). "Let Food Be Thy Medicine": Diet and Supplements in Irritable Bowel Syndrome. *Clin Exp Gastroenterol*, Sep 22;14:377-384. <https://doi.org/10.2147/CEG.S321054>
- Pimentel, M., & Lembo, A. (2020). Microbiome and Its Role in Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*, Mar;65(3):829-839. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06109-5>
- Ratsika, A., Codagnone, M. C., O'Mahony, S., Stanton, C., & Cryan, J. F. (2021). Priming for Life: Early Life Nutrition and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Nutrients*, Jan 28;13(2):423. <https://doi.org/10.3390/nu13020423>
- Régnier, M., Van Hul, M., Knauf, C., & Cani, P. D. (2021). Gut microbiome, endocrine control of gut barrier function and metabolic diseases. *J Endocrinol*, Feb;248(2):R67-R82. <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0473>
- Rnic, K., Dozois, D. J., & Martin, R. A. (2016). Cognitive Distortions, Humor Styles, and Depression. *Eur J Psychol*, Aug 19;12(3):348-62. <https://doi.org/10.5964/ejop.v12i3.1118>
- Santacroce, L., Man, A., Charitos, I. A., Haxhirexha, K., & Topi, S. (2021). Current knowledge about the connection between health status and gut microbiota from birth

- to elderly. A narrative review. *Front Biosci*, May 30;26(6):135-148. <https://doi.org/10.52586/4930>
- Schachtle, M. A., & Rosshart, S. P. (2021). The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease and Its Implications for Translational Research. *Front Cell Neurosci*, Jul 15;15:698172. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.698172>
- Schaper, S. J., & Stengel, A. (2022). Emotional stress responsivity of patients with IBS - a systematic review. *J Psychosom Res*, Feb;153:110694. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110694>
- Shanahan, F., Ghosh, T. S., & O'Toole, P. W. (2021). The Healthy Microbiome-What Is the Definition of a Healthy Gut Microbiome? *Gastroenterology*, Jan;160(2):483-494. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.057>
- Simon, E., Călinoiu, L.F., Mitrea, L., & Vodnar, D. C. (2021). Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*, Jun 20;13(6):2112. <https://doi.org/10.3390/nu13062112>
- Staudacher, H. M., Mikocka-Walus, A., & Ford, A. C. (2021). Common mental disorders in irritable bowel syndrome: pathophysiology, management, and considerations for future randomised controlled trials. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 6(5), 401–410. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30363-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30363-0)
- Staudacher, H. M., & Whelan, K. (2017). The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS. *Gut*, Aug;66(8):1517-1527. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313750>
- Surdea-Blaga, T., Baban, A., Nedelcu, L., & Dumitrascu, D. L. (2016). Psychological Interventions for Irritable Bowel Syndrome. *J Gastrointestin Liver Dis*, Sep;25(3):359-66. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.253.ibs>
- Surdea-Blaga, T., Cozma-Petruț, A., & Dumitrascu, D. L. (2021). Dietary interventions and irritable bowel syndrome - what really works? *Curr Opin Gastroenterol*, Mar 1;37(2):152-157. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000706>
- Sultan, S., & Malhotra, A. (2017). Irritable Bowel Syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 166(11), ITC81–ITC96. <https://doi.org/10.7326/AITC201706060>

Takakura, W., & Pimentel, M. (2020). Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome - An Update. *Front Psychiatry*, Jul 10;11:664. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00664>

Vahora, I. S., Tsouklidis, N., Kumar, R., Soni, R., & Khan, S. (2020). How Serotonin Level Fluctuation Affects the Effectiveness of Treatment in Irritable Bowel Syndrome. *Cureus*, 12(8). <https://doi.org/10.7759/cureus.9871>

Weerts, Z. Z. R. M., Vork, L., Mujagic, Z., Keszthelyi, D., Hesselink, M. A. M., Kruijmel, J., Leue, C., Muris, J. W. M., Jonkers, D. M. A. E., & Masclee, A. A. M. (2019). Reduction in IBS symptom severity is not paralleled by improvement in quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 31(8), e13629. <https://doi.org/10.1111/nmo.13629>

Yen, S., & Johnson, J. S. (2021). Metagenomics: a path to understanding the gut microbiome. *Mamm Genome*, Aug;32(4):282-296. <https://doi.org/10.1007/s00335-021-09889-x>

Zhang, Q.-E., Wang, F., Qin, G., Zheng, W., Ng, C. H., Ungvari, G. S., Yuan, Z., Mei, S., Wang, G., & Xiang, Y.-T. (2018). Depressive symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis of comparative studies. *International Journal of Biological Sciences*, 14(11), 1504–1512. <https://doi.org/10.7150/ijbs.25001>

Zhuang, X., Xiong, L., Li, L., Li, M., & Chen, M. (2020). Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, Jan;32(1):28-38. <https://doi.org/10.1111/jgh.13471>

Zmora, N., Soffer, E., & Elinav, E. (2019). Transforming medicine with the microbiome. *Sci Transl Med*, Jan 30;11(477):eaaw1815. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw1815>