



Faculdade de Medicina da
Universidade de Lisboa

Artigo de Revisão

Intestino Irritável - Abordagem diagnóstica e terapêutica

João Pedro da Cruz Araújo

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Orientador: Dr. Manuel Martins Alves

Ano letivo: 2015/2016

Resumo

Apesar da vasta produção científica nesta área, o Síndrome do Intestino Irritável continua a não ser totalmente compreendido e não raras vezes subvalorizado. E apesar de vários tipos de tratamento sintomático, nem sempre é bem controlado. Trata-se de uma doença crônica, caracterizada por dor ou desconforto abdominal, alteração da frequência e/ou do formato das fezes, sem nenhuma causa orgânica identificável. A fisiopatologia é multifatorial.

O tratamento deve ser individualizado e baseado na relação médico – doente. Os fármacos visam controlar os sintomas, e a sua utilização deve ter em conta o risco – benefício em cada caso.

Elaborou-se uma revisão com destaque na fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica, usando uma base de dados eletrônica – *PubMed*, literatura impressa e referências bibliográficas pertinentes. Analisam-se também novos fármacos, com mecanismos de ação mais específicos.

Abstract

Despite the vast scientific production in this area, the Irritable Bowel Syndrome remains poorly understood, often underappreciated by many clinicians, who despite offer symptomatic treatment to the patient, cannot always adequately control the disease.

Irritable Bowel Syndrome is a chronic bowel disorder characterized by abdominal pain or discomfort, change of frequency and / or faeces format without any identifiable organic cause. The pathophysiology is multifactorial.

Treatment should be individualized and based on the doctor - patient relationship. The drugs aim to control the symptoms, and their use should take into account the risk – benefit in each case.

It was made a review highlighting the pathophysiology, the diagnosis and the therapeutic approach using an electronic database - PubMed, printed literature and relevant references. It also reviews new drugs, with more specific mechanisms of action.

Lista de abreviaturas

ADT- Antidepressivos tricíclicos

AGA - *American Gastroenterological Association* (Sociedade Americana de Gastroenterologia)

AGCC- Ácidos gordos de cadeia curta

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

BC - Brometo de cimetrópio

BO - Brometo de otilónio

BP – Brometo de pinavério

CFTR - *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (regulador de condutância transmembranar da Fibrose Quística)

CLC-2 – *Chloride channel 2* (canal de cloro tipo 2)

CRF - *Corticotropin-releasing factor* (fator de libertação da corticotropina)

DII - Doença Inflamatória Intestinal

EUA - Estados Unidos da América

FDA - *Food and Drug Administration*

FODMAPs - *Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols* (oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis)

GI – gastrointestinal

GMPc – guanosina monofosfato cíclica

GC-C – Guanilato Ciclase C

GLP-1 - *Glucagon-like peptide-1* (péptido-1 semelhante ao glucagão)

IL-6 - *Interleukin-6* (Interleucina-6)

IL-1 β – *Interleukin -1 β* (Interleucina -1 β)

ISRS - Inibidores seletivos da recaptção da serotonina

OC – Obstipação crónica

PEG - Polietilenoglicol

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

SN – Sistema nervoso

SNA - Sistema nervoso autónomo

SNC - Sistema nervoso central

SNE - Sistema nervoso entérico

TCC - Terapia Cognitiva Comportamental

TNF- α - *Tumor necrosis factor- α* (fator de necrose tumoral α)

TGF- β - *Transforming growth factor- β* (fator transformador de crescimento β)

TPH - triptofano hidroxilase

WGO - *World Gastroenterology Organisation* (Organização Mundial de Gastroenterologia)

5-HIAA - *5-Hydroxyindoleacetic acid* (ácido 5- hidroxindoacético)

5-HT - 5-hidroxitriptamina

5-HT3 - 5-hidroxitriptamina tipo-3

5-HT4 - 5-hidroxitriptamina tipo-4

Índice

RESUMO	2
ABSTRACT	3
LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
INTRODUÇÃO	8
EPIDEMIOLOGIA.....	8
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	8
FISIOPATOLOGIA	9
DIAGNÓSTICO:.....	11
TERAPÊUTICA.....	14
Terapêutica não farmacológica.....	14
1. Relação médico doente.....	14
2. Educação.....	14
3. Dieta.....	14
4. Intervenções psicológicas	15
Terapêutica farmacológica.....	16
1. Antiespasmódicos	16
2. Laxantes.....	17
2.1. Polietilenoglicol (PEG)	17
3. Antidiarreicos	18
3.1 Loperamida.....	18
4. Antidepressivos.....	18
4.1 Antidepressivos tricíclicos (ADT)	18
4.2 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)	18
5. Antagonistas dos recetores da serotonina.....	19
5.1 Alosetron.....	19
5.2 Ondansetron	19

5.3 Ramosetron	20
6 Moduladores dos canais de cloro	20
6.1 Linaclotide	20
6.2 Lubiprostone.....	21
6.3 Plecanatide.....	22
7 Antibióticos.....	22
7.1 Rifaximina	22
8 Probióticos	23
9 Agonistas dos recetores de serotonina	23
10 Moduladores de ácidos biliares.....	24
10.1 Ácido quenodexicólico	24
10.2. Elobixibat.....	24
11. Inibidores da triptofano-hidroxilase (TPH)	25
11.1 Lx-1031	25
12 Compostos do ácido 5 – aminossalicílico	25
12.1 Mesalazina	25
13 Agentes opioides	26
13.1 Eluxadoline	26
AGRADECIMENTOS	28
REFERÊNCIAS.....	29

Introdução

O SII é uma doença intestinal funcional caracterizada por dor ou desconforto abdominal e hábitos intestinais alterados, na ausência de alterações estruturais identificáveis.¹ A intensidade dos sintomas é variável, flutuante, influencia negativamente a qualidade de vida dos doentes² e não raras vezes surgem associados com fibromialgia, cefaleias, lombalgia ou sintomas genitourinários.^{3,4} Classifica-se com base nas características das fezes: SII com obstipação (SII-O); SII com diarreia (SII-D); SII com padrão misto ou cíclico (SII-M); SII não classificável (SII-NC) Esta classificação não é estanque, pois é frequente um doente ser classificado ora num subgrupo, ora noutro.^{2,5}

Epidemiologia

Estima-se que em todo mundo, 10 a 20% de adultos e adolescentes apresentem queixas sugestivas de SII, com distribuição assimétrica em diferentes regiões geográficas. Tipicamente os doentes têm entre 30 a 50 anos, mas pode ocorrer em qualquer idade. As mulheres são diagnosticadas duas a três vezes mais do que os homens.^{6,7,8}

Manifestações clínicas

A dor ou desconforto abdominal é um indicador clínico fundamental para o diagnóstico. É mais frequente ser episódica e de tipo cólica. Pode ser tão ligeira ao ponto de ser ignorada, ou de intensidade tal que interfira nas atividades de vida diária. Normalmente a dor só está presente durante o dia, no entanto, em casos graves da doença os doentes podem sentir dores durante a noite. Pode exacerbar quando o doente come ou em situações de stress emocional, diminuindo com a eliminação de gases ou fezes. Pode agravar-se nas fases pré-menstrual e menstrual. A desnutrição secundária a diminuição da ingesta é extremamente rara.

A alteração dos hábitos intestinais mais frequente é a alternância entre obstipação e diarreia, com predominância de um sintoma sobre o outro. A obstipação pode ser esporádica, mas com o tempo torna-se permanente e mais difícil de tratar. Pode ser de semanas a meses, frequentemente intervalada por pequenos períodos de diarreia.

As fezes apresentam-se duras e de calibre estreitado.⁷ Nos doentes com diarreia, esta é de pequenos volumes de fezes moles. É diurna e agrava-se com o stress e com a alimentação.

Os doentes queixam-se frequentemente de distensão abdominal, eructação e flatulência. A sobreposição entre dispepsia e SII é muito grande, fundamentalmente porque os sintomas abdominais funcionais podem oscilar entre queixas digestivas altas e baixas ao longo tempo, sendo que 25 a 50% dos doentes refere dispepsia, pirose, náuseas e vómitos.⁹

Fisiopatologia

A fisiopatologia da doença é ainda pouco compreendida¹⁰. Uma das teorias chamada “eixo cérebro-intestino” baseia-se na disfunção neuro-sensorial, endócrina e imune. Considera-se que a comunicação entre o intestino (Sistema Nervoso Entérico (SNE), lúmen intestinal) e o Sistema Nervoso Central (SNC) (incluindo o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal) seja bidirecional surgindo fenómenos de *top-down* e *bottom-up*.^{11,12}

O trato gastrointestinal possui inervação intrínseca e extrínseca. A extrínseca inclui ramos do Sistema Nervoso Autónomo (SNA), responsáveis pela regulação homeostática. O Sistema Nervoso (SN) parassimpático estimula o músculo liso e as ações secretoras enquanto o SN simpático inibe a atividade motora e secretora. As vias aferentes parassimpáticas são vagais e terminam no núcleo do trato solitário, enviando informações não-nociceptivas às estruturas corticolímbicas, incluindo acomodação gástrica e reflexo gástrico-cólico. As vias aferentes simpáticas enviam sinais nociceptivos espinais ao tálamo, sendo que ocasionalmente são percebidos conscientemente (chegam ao córtex). A informação também chega ao hipocampo, amígdala, córtex pré-frontal e hipotálamo. Estas regiões - envolvidas na emoção (humor, ansiedade ou dor) e nos comportamentos cognitivos (memória ou tomada de decisão) - conseguem modular a função intestinal.

O SN intrínseco ou entérico funciona de forma independente, fornecendo reflexos locais como o complexo motor migratório e reflexos peristálticos, recebendo também aferências do SNC através do SNA.¹³

Estes mecanismos permitem explicar que o stress crónico é fator de risco e *trigger* para o desenvolvimento de SII, fibromialgia ou cistite intersticial,¹⁴ pois muitos

doentes apresentam sintomas depressivos anos antes do diagnóstico. São grupos de risco vítimas de violência física, psicológica ou sexual.^{15,16,17}

A hipersensibilidade visceral, observada nalguns doentes, é uma resposta exagerada a um estímulo, como por exemplo distensão colorrectal. Existem várias teorias para este aumento da sensibilidade, incluindo a sensibilização de vias aferentes primárias, aumento da atividade de facilitação da dor endógena e redução da inibição da mesma.¹³ A sensibilização das vias aferentes primárias pode ocorrer depois de um evento agudo (por exemplo uma gastroenterite)¹⁸ Isto ocorre devido a mecanismos de neuroplasticidade epitelial observável em biópsias de mucosa do cólon, com regressão ao estado normal após a resolução da inflamação.¹⁹ Através de exames de neuroimagem verifica-se ativação alterada ou aumentada em regiões que envolvem o processamento da dor em resposta a uma dor retal.²⁰

A gravidade dos sintomas correlaciona-se com o grau de stress.²¹ Os valores de cortisol e de fator de libertação da corticotropina (CRF) encontram-se aumentados comparativamente a grupos-controlo, pelo que a CRF pode desempenhar um papel importante na fisiopatologia do síndrome.²²

Os sintomas agravam com a alimentação, frequentemente sob a forma de dor abdominal e gás.²³ Com a chegada de alimentos ao trato GI, há secreção de péptido-1 semelhante ao glucagão (GLP-1), que é uma incretina secretada pelas células-L do íleon e do cólon. As actividades biológicas do GLP-1 incluem a estimulação da secreção e da síntese de insulina, a inibição da secreção de glucagon, o esvaziamento gástrico e a inibição da ingestão de alimentos.

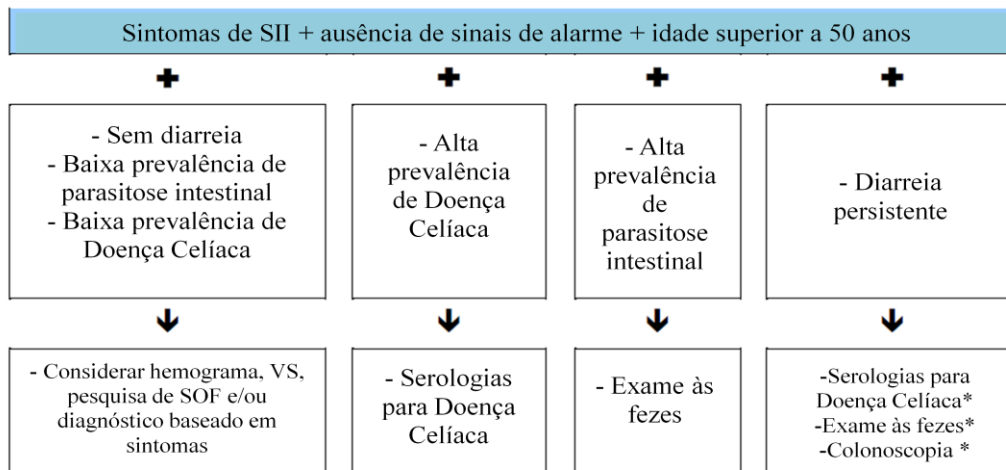
O Síndrome do Intestino Irritável Pós-Infecioso (SII-PI) é uma complicação que pode ocorrer após uma gastroenterite aguda. Estudos apontam para um risco de desenvolver SII seis a sete vezes superior.^{24,25} A fisiopatologia é pouco compreendida mas, em estudos histológicos de biópsias da mucosa intestinal após uma infeção, verifica-se aumento do número de linfócitos-T (CD3,CD4 e CD8), de macrófagos, de células enteroendócrinas e da permeabilidade intestinal. São fatores de risco a duração e gravidade da infeção, a toxicidade da estirpe infetante, tabagismo, marcadores inflamatórios da mucosa, sexo feminino, depressão e *life-events* adversos nos últimos três meses. Os microrganismos mais frequentes são *Campylobacter*, *Salmonella* e *Shigella*.²⁶

Existem evidências da ativação imune por se encontrar aumento de citocinas pró-inflamatórias, diminuição de citocinas anti-inflamatórias, e diminuição da expressão

das quimiocinas em amostras de biópsias do cólon e reto. As citocinas como a IL-6, IL-1 β ou o TNF α , parecem ter efeitos neuromoduladores, estimulando os neurónios secretores submucosos, resultando em alterações na contractilidade, na absorção e / ou na secreção. As citocinas podem ainda ter um papel na dor visceral (por efeitos na excitabilidade neuronal entérica e na ativação das vias nociceptivas) e ainda afetar a função de barreira e a permeabilidade. A composição da barreira da mucosa por IL-6 e por outras citocinas pró-inflamatórias permite a entrada de proteínas estranhas, desencadeando uma resposta imunitária com consequente alteração da função intestinal.¹³

Diagnóstico:

O diagnóstico é clínico e baseia-se numa anamnese e num exame objetivo completo, que permita excluir doenças orgânicas. Deve-se suspeitar de SII na presença de dor abdominal recidivante nos quadrantes inferiores com alteração dos hábitos intestinais ao longo do tempo, com início dos sintomas durante períodos de stress ou de perturbação emocional, e ausência de outros sintomas sistémicos, nomeadamente febre, perda de peso, astenia ou anorexia.⁷ Face à não existência de marcadores específicos²⁷ ou de exames complementares diagnósticos úteis, o diagnóstico faz-se com recurso aos critérios de Roma III.¹ Assim, os sintomas devem ter início pelo menos 6 meses antes do diagnóstico, a dor ou desconforto abdominal deve ser recorrente pelo menos 3 dias por mês nos últimos três meses e pelo menos dois ou mais dos seguintes itens devem estar também presentes: 1. Melhoria com a defecação 2. Início associado a uma mudança na frequência das evacuações 3. Início associado a uma mudança no formato (aspeto) das fezes. Alvos de sucessivas revisões ao longo do tempo, estes critérios serão revistos em 2016. Como os sintomas são pouco específicos, a lista de diagnósticos diferenciais que se coloca é longa.⁷



Nota: VS – velocidade de sedimentação; SOF – sangue oculto nas fezes

Esofagogastroduodenoscopia e biópsia do intestino delgado se suspeita de enteropatia, giardíase e mudanças associadas com supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SIBO) . em casos selecionados e em áreas de altos recursos pode ser recomendada.

* Sempre que adequado, isto é, quando existe uma elevada prevalência de doença celíaca, parasitoses, doença inflamatória intestinal ou colite linfocítica.

Fig. 1 Algoritmo de diagnóstico (adaptado de *WGO Global Guidelines*)

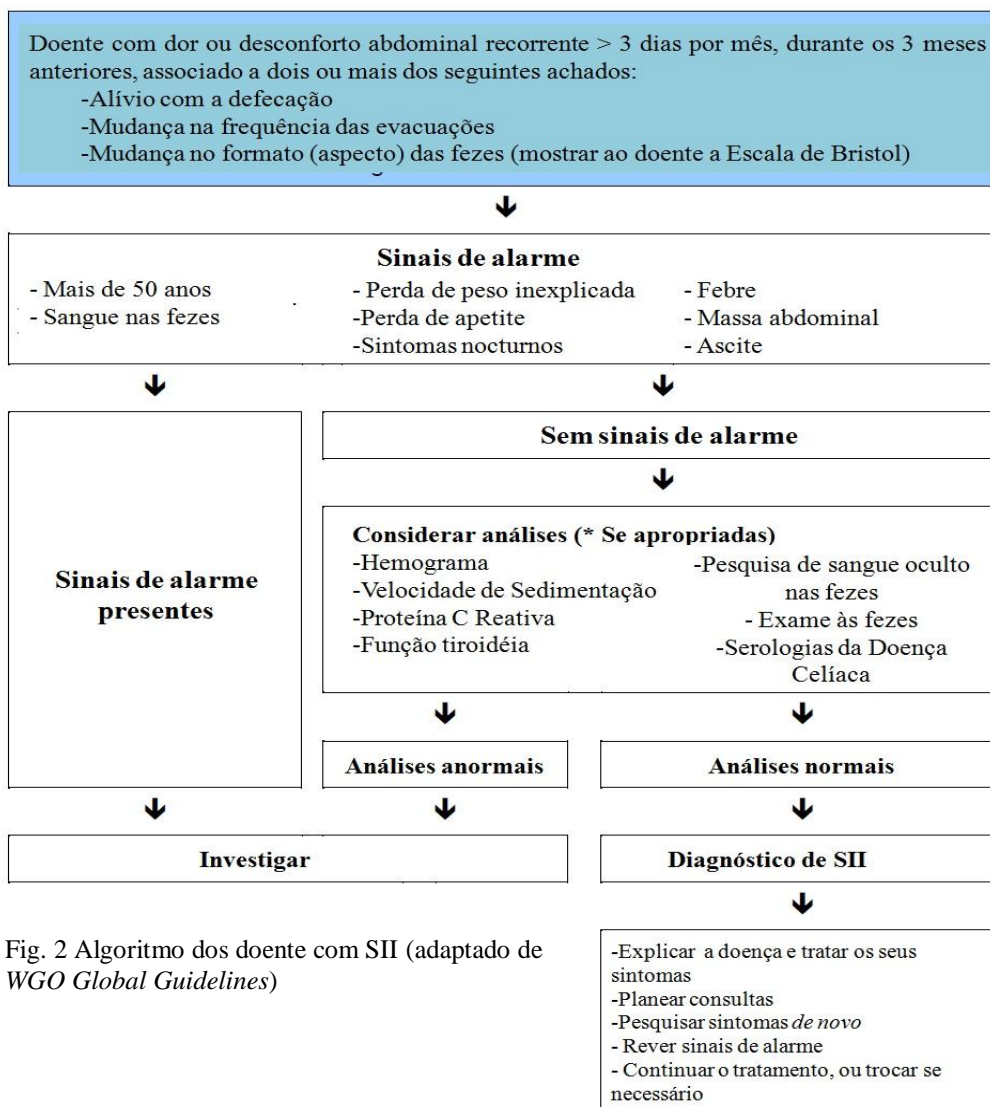


Fig. 2 Algoritmo dos doente com SII (adaptado de *WGO Global Guidelines*)

Caso a dor ocorra na área epigástrica ou periumbilical deve-se distinguir de doenças do foro biliar, úlcera péptica, isquemia intestinal, neoplasia gástrica ou pancreática. Se a dor ocorrer nos quadrantes inferiores do abdómen, deve ser distinguida de uma diverticulite, doença inflamatória intestinal, ou neoplasia do cólon. Nas mulheres podemos considerar ainda doença inflamatória pélvica, endometriose ou carcinoma do ovário.

Em caso de diarreia, deve-se excluir deficiência de lactase, abuso de laxantes, doença celíaca, hipertiroidismo, doença inflamatória intestinal ou diarreia infecciosa. Ao invés, a obstipação pode ser um efeito secundário de fármacos como anticolinérgicos, anti-hipertensores ou anti-depressivos, ou um sintoma de endocrinopatias como hipotiroidismo ou hipoparatiroidismo. Para isso, devem fazer um hemograma completo, um exame sigmoidoscópico, pesquisa de ovos e parasitas nas fezes. Na diarreia persistente e refratária a antidiarreicos deve-se efetuar biópsia da sigmoide para excluir a possibilidade de colite microscópica. Em doentes com mais de 40 anos deve-se realizar também uma radiografia baritada ou uma colonoscopia.

Se existir maior quantidade de gases, deve-se excluir uma deficiência de lactase, efectuando-se um teste respiratório com hidrogénio ou uma avaliação após uma dieta isenta de lactose por 3 semanas. Alguns doentes podem ter também doença celíaca não diagnosticada, pelo que estão recomendadas serologias. Em doentes com sintomas concomitantes de dispepsia deve-se fazer uma radiografia abdominal ou uma esofagogastroduodenoscopia. Nos doentes com dor pós-prandial no hipocôndrio direito, deve-se fazer uma ecografia da vesícula biliar.⁷

Terapêutica

O tratamento é dirigido ao sintoma dominante, à intensidade do mesmo, ao compromisso funcional e aos fatores psicossociais associados.

Terapêutica não farmacológica

1. Relação médico doente

A primeira etapa de um tratamento bem-sucedido prende-se com o correto diagnóstico e uma atitude tranquilizadora por parte do médico, explicando o carácter benigno da doença.^{7,28} Uma relação médico-doente consolidada reduz a procura de cuidados de saúde pelo doente.²⁹

2. Educação

A informação dada ao doente pode ser transmitida em programas de grupo. Um pequeno grupo de doentes foi submetido a cinco sessões semanais de duas horas com um gastroenterologista e com um psicólogo. Esta abordagem diminuiu a gravidade dos sintomas em geral, e melhorou a qualidade de vida, quando comparado com um grupo controlo da lista de espera.³⁰

3. Dieta

Muitos doentes identificam uma relação determinados alimentos e os seus sintomas.³¹ Nos últimos anos, tem surgido interesse no papel dos hidratos de carbono fermentáveis e no papel do glúten.

Os oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis (FODMAP) são hidratos de carbono de cadeia curta que são fracamente absorvidos no intestino delgado e fermentados no cólon, aumentando a água fecal e conduzindo à produção de gases e sintomas. Uma dieta pobre em FODMAPs parece ser eficaz na melhoria da dor abdominal. Alguns estudos sugerem uma dieta pobre em FODMAPs durante 6-8 semanas para determinar se a intervenção é útil em cada doente. Ainda não

está claro se uma dieta pobre em FODMAPs é benéfica para todos os doentes ou se a seleção destes por testes respiratórios pode identificar os que beneficiarão mais.³²

Os suplementos de fibra podem ter um papel no controlo da dor abdominal na alteração do trânsito intestinal. As fibras são fermentadas no cólon com produção secundária de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) e gás. Provavelmente pela geração de AGCC, a fibra aumenta a carga osmótica luminal, atraindo água e flora microbiota, aumentando o bolo fecal. O resultado é uma aceleração do tempo de trânsito no cólon. No geral, o efeito das fibras parece limitado, mas as fibras solúveis como a *Isphagula* (psyllium), em doentes com sintomas ligeiros podem diminuir os sintomas, em contraste com o farelo, uma fibra insolúvel.³³ Um efeito adverso comum é a flatulência aumentada e inchaço.

Uma dieta isenta de glúten também parece desempenhar um papel na melhoria dos sintomas nalguns doentes. Num ensaio duplamente cego, controlado por placebo, 34 doentes foram randomizados para ou adotarem uma dieta sem glúten ou para receberem 16 gramas de glúten por dia. No grupo da dieta de glúten, 68% relataram que os seus sintomas não foram adequadamente controlados em comparação com 40% dos indivíduos da dieta sem glúten.³⁴

O Colégio Americano de Gastroenterologia ressalva a fraca recomendação e o grau moderado de evidência do uso de fibras. Já as alterações dietéticas apresentam um grau baixo de evidência científica e um fraco nível de recomendação, pois as respostas a ingestão de alimentos ou interações a componentes da dieta normalmente não são submetidos a uma avaliação rigorosa no contexto de um ensaio duplamente cego.³¹

4. Intervenções psicológicas

As intervenções psicológicas, como a Terapia Cognitiva Comportamental (TCC) ou a hipnoterapia têm demonstrado eficácia clínica e são recomendadas nas diretrizes de tratamento⁷, sendo utilizadas principalmente no tratamento de doentes com obesidade, dor refratária à terapêutica médica e co morbidade psiquiátrica.³²

O objetivo da TCC é quebrar o ciclo vicioso entre o comportamento de evitação, a gravidade dos sintomas e o comprometimento funcional. É um trabalho intensivo, caro, indisponível na maioria das áreas, existindo longas listas de espera em centros especializados.³²

Pioneira pelo grupo de Manchester³⁵, a hipnoterapia melhora os sintomas e a qualidade de vida. O mecanismo através do qual hipnoterapia melhora os sintomas ainda não é claro. Vários estudos relataram diminuição da sensibilidade à distensão rectal. O principal inconveniente, tal como na TCC é a disponibilidade limitada de terapeutas qualificados e o seu custo.³²

A qualidade da evidência dos ensaios atualmente existentes é muito baixa.⁷ Os ensaios são globalmente pobres, com amostras pequenas de doentes, não duplamente cegos, com alto risco de viés, e com heterogeneidade significativa entre eles, sendo que o grau de recomendação do Colégio Americano de Gastroenterologia para as intervenções psicológicas é fraco.³¹

Terapêutica farmacológica

1. Antiespasmódicos

Os antiespasmódicos têm sido utilizados no SII, pois a motilidade exagerada do intestino delgado e do cólon em resposta a estímulos do meio ambiente pode ser responsável pela dor.³¹

Os derivados do amónio quaternário, como a butilescopolamina, o brometo de cimetrópico (BC), de otilónio (BO) ou de pinavério (BO) têm atividade farmacológica comprovada em estudos de motilidade *in vivo* e *in vitro*. *In vitro* mostrou-se que possuem atividade anticolinérgica a nível dos recetores muscarínicos. No entanto, o BP e o BO relaxam a musculatura lisa GI, principalmente através de uma inibição do influxo de cálcio através dos canais de cálcio de voltagem tipo-L, ligando-se às subunidades específicas do canal de cálcio na superfície externa da membrana plasmática, bloqueando a contração muscular. Mostrou-se também que o BO inibe os recetores da taquiquinina-2 centrais / periféricos, reduzindo a transmissão de sinais sensoriais aferentes da periferia para o SNC. Além disso, liga-se com elevada afinidade a subtipos de recetores muscarínicos, nomeadamente o recetor M3 localizado nas células das criptas do cólon que medeia a secreção juntamente com os canais de cálcio, tendo assim propriedades antissecretoras.³⁶

O óleo de hortelã-pimenta apresenta propriedades antiespasmódicas, reduzindo a contração do músculo liso intestinal, mas também atenuando a hipersensibilidade visceral, modulando a sensação de dor.³¹ É superior em relação ao placebo na melhoria

dos sintomas globais, não apresentando efeitos adversos significativos, o que faz dele um agente de primeira linha nas recomendações da Organização Mundial de Gastroenterologia (WGO).⁷

Se necessário um analgésico, deve-se usar paracetamol em detrimento de anti-inflamatórios não esteróides (AINE). Deve-se evitar o uso de opioides, pelo risco de dependência e pelos efeitos secundários ao nível gastro-intestinal.⁷

Enquanto classe, os antiespasmódicos são eficazes, mas efeitos secundários como tonturas, xerostomia, confusão, visão turva, retenção urinária ou obstipação podem limitar a sua utilidade na prática clínica.³¹ E nem todos os antiespasmódicos mostraram efeitos no alívio dos sintomas, quer pela qualidade dos estudos, quer pelos *outcomes* alcançados. Assim, os fármacos que se mostraram eficazes foram a butilescopolamina, o BO, o BC, o BP e a diciclomina.³¹

As *guidelines* da Associação Americana de Gastroenterologia (AGA) recomendam o uso de antiespasmódicos (em detrimento de nenhum tratamento) com um grau de recomendação condicional e com uma qualidade da evidência disponível baixa.

2. Laxantes

Os laxantes são usados há anos devido à sua segurança, baixo custo, e disponibilidade no tratamento da Obstipação crónica (OC), sendo também usados em doentes com SII-O para melhorar a frequência das evacuações,³¹. A curto prazo proporcionam melhorias, mas não existem evidências a longo prazo.

2.1. Polietilenoglicol (PEG)

O PEG é um polímero formado a partir do etileno glicol e é o único laxante que foi avaliado no tratamento do SII-O. Melhora a obstipação e a consistência das fezes, sem efeitos em relação à dor abdominal em comparação com o placebo. Os efeitos secundários são náuseas, vômitos, dor e distensão abdominal.³⁶ Quer o Colégio Americano de Gastroenterologia, quer a AGA afirmam que não há evidência de que melhore a dor, mas é um fármaco útil no tratamento da obstipação.^{31,37}

3. Antidiarreicos

3.1 Loperamida

A loperamida é o único antidiarreico que foi avaliado em ensaios clínicos randomizados, mostrando assim uma diminuição no número de evacuações e na consistência das fezes em comparação com placebo. A loperamida não se mostrou mais eficaz do que o placebo na redução da dor abdominal ou sintomas globais do SII.³¹ Neste sentido, não se encontra recomendada pela WGO. Por outro lado, a AGA apesar de considerar a evidência dos dados muito limitada, recomenda a utilização de loperamida nos doentes com SII-D pelo seu baixo custo e poucos efeitos adversos (em detrimento de nenhum tratamento).

4. Antidepressivos

Os antidepressivos têm sido usados pela capacidade modelar o humor, a percepção de dor e a tendência à somatização de sensações intestinais.^{31,32,38}

4.1 Antidepressivos tricíclicos (ADT)

Os ADT (amitriptilina, imipramina ou a desipramina), são utilizados apenas no SII-D pois os efeitos anticolinérgicos secundários atrasam a progressão do trânsito intestinal no jejuno. Os efeitos secundários mais frequentes são sonolência e tonturas, pelo que se deve usar a menor dose eficaz para diminuir os efeitos secundários e o abandono da terapêutica.^{7,31,39}

4.2 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)

Os ISRS (fluoxetina, sertralina, paroxetina e o citalopram) têm menos efeitos colaterais. São amplamente prescritos e bem tolerados no controlo da depressão, ansiedade e distúrbios da somatização. Contudo, existe com pouca evidência nos resultados a longo prazo, pelo que devem ser apenas prescritos a doentes com queixas de SII com comorbilidades psiquiátricas, podendo também ter um papel no SII-O refratário.⁷

Uma nova molécula moduladora dos recetores das benzodiazepinas, o dextofisopam em fase IIb de estudo clínico, está a ser testada quanto à sua eficácia em diferentes doses e em doentes do sexo feminino com SII-D ou SII-M. O dextofisopam é uma molécula não hipnótica utilizada no tratamento de uma variedade de perturbações autonómicas e que tem demonstrado diminuir o trânsito intestinal em modelos animais e a dor à distensão cólica em ensaios com balão.⁴⁰

5. Antagonistas dos recetores da serotonina

A serotonina é maioritariamente produzida nas células enterocromafins da mucosa intestinal e por uma subpopulação de neurónios entéricos. Tem função de sinalização através de aferências intrínsecas e extrínsecas do SNE, e um papel importante em termos sensoriais, secretores, de absorção e de motilidade. A atividade serotoninérgica está aumentada no SII-D e diminuída no SII-O.⁴¹ Estes fármacos diminuem o trânsito do cólon e do intestino delgado, a secreção intestinal e o tónus do cólon.³⁶

5.1 Alosetron

O Alosetron é mais eficaz na melhoria global dos sintomas comparativamente com placebo, mais eficaz no alívio da dor, do desconforto abdominal, na diminuição da urgência, reduz a frequência das dejeções e aumenta a sua consistência. Houve casos de colite isquémica e de complicações graves da obstipação³⁹. O fármaco foi retirado do mercado nos EUA em 2000, entretanto reintroduzido pela FDA. Tem apenas indicação em casos graves de SII-D, em mulheres.³¹

5.2 Ondansetron

O ondansetron revelou-se eficaz na melhoria dos sintomas de tenesmo, diarreia e inchaço nos doentes com SII-D, contudo sem proporcionar melhorias em relação à dor abdominal.³²

5.3 Ramosetron

O Ramosetron possui um antagonista específico de conformação química a três dimensões capaz de se ligar de forma permanente a estes receptores. Tradicionalmente, tem sido utilizado em oncologia como antiemético. A maioria dos doentes tratados com ramosetron relatou alívio do desconforto, alteração dos hábitos intestinais, dor abdominal em comparação com o placebo.³¹ Só se encontra formalmente recomendado no Japão, Coreia e Tailândia.²⁷

6 Moduladores dos canais de cloro

6.1 Linaclotide

O Linaclotide é um péptido guanilina que pertence a uma família de péptidos com uma estrutura semelhante à enterotoxina termo-lábil produzida pela *Escherichia coli* e outras bactérias entéricas que causam diarreia secretora. Os péptidos têm uma conformação que lhe permite ligarem-se aos recetores da guanilato ciclase C (GC-C). A ligação aos recetores GC-C, que são expressos nos enterócitos, estimula a produção de guanosina monofosfato cíclica (GMPc). Isto conduz a uma cascata de eventos intracelulares que resultam na activação do canal regulador de condutância transmembranar da Fibrose Quística (CFTR) com consequente influxo transepitelial de cloro e potássio dos enterócitos e secreção secundária de água no lúmen intestinal. O linaclotide melhora significativamente a frequência de movimentos intestinais espontâneos, o número de evacuações espontâneas, o esforço defecatório, a consistência das fezes, a distensão, a dor e a gravidade da obstipação quando comparada com placebo.^{32,36,42} O único efeito adverso é diarreia dose-dependente de gravidade ligeira ou moderada.³⁹

Quer para o Colégio Americano quer para a AGA o grau de recomendação do uso de linaclotide (em detrimento de nenhum tratamento) é forte e a qualidade da evidência disponível é alta.

6.2 Lubiprostone

O Lubiprostone é um derivado da prostaglandina E1. O mecanismo subjacente do lubiprostone é a estimulação da secreção de cloro, ativando os canais de cloro tipo 2 (CLC-2) e os CFTR nas células epiteliais da membrana apical intestinal. As funções primárias dos CLC-2 incluem a manutenção do potencial de membrana, a regulação do pH e do volume celular e a regulação do canal de transporte de cloro e secreção de fluidos. A ativação de CLC-2 dose-dependente ou canais de cloro CFTR nas células epiteliais intestinais produz uma secreção ativa de cloro para o lúmen intestinal, seguida por uma secreção passiva de eletrólitos e água no conteúdo luminal. A distensão luminal aumentada pelo fluido intestinal promove a motilidade do trato GI que por sua vez aumenta o trânsito intestinal no cólon. Além deste mecanismo, o lubiprostone melhora e estimula a contração no cólon e músculos gástricos por meio de receptores de prostaglandina E (EP1 ou EP4), sugerindo que os efeitos moduladores de lubiprostone sobre a motilidade GI são através da ativação de receptores das prostaglandinas.^{32,36,42}

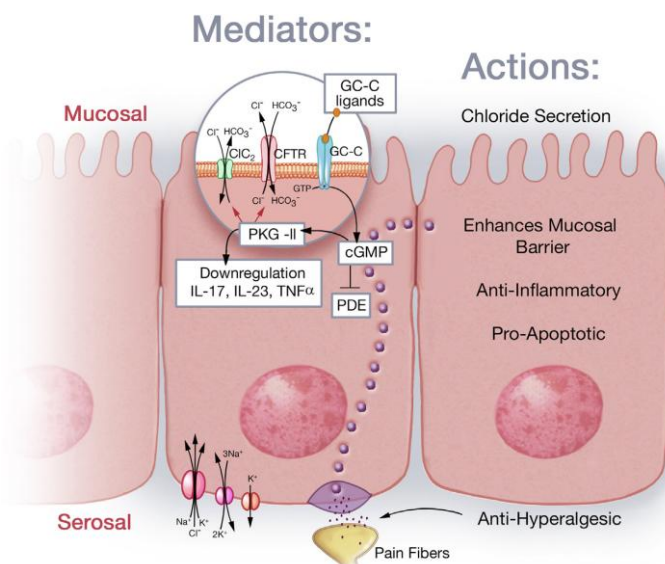


fig. 3 Mediadores e ações intracelulares resultantes dos efeitos dos ligandos GC-C. A produção de GMPc resulta na secreção de cloreto através dos canais CFTR, bem como *down-regulation* de citocinas, aumento da função de barreira da mucosa, apoptose e analgesia visceral. Essas ações são relevantes nas doenças intestinais associadas à

obstipação, dor abdominal, inflamação, neoplasia ou situações pré-neoplásicas. CGMP, guanosina monofosfato cíclica; IL, interleucina; GC-C, guanilato ciclase C; PDE, fosfodiesterase; TNF, fator de necrose tumoral. Retirado de Camilleri *et al.*⁴³

O tratamento com lubiprostone mostrou taxas significativamente maiores de efeitos adversos, especialmente diarreia e náuseas. O lubiprostone é contraindicado em doentes com obstrução intestinal mecânica e deve ser evitado em doentes com diarreia preexistente. Há também relatos pós-comercialização de casos de doentes com dispneia, autolimitada e reversível ao fim de algumas horas.³⁹

6.3 Plecanatide

O plecanatide é um agonista GC-C minimamente absorvido que parece atuar quer na secreção intestinal, quer na nocicepção. Um ensaio clínico com 72 voluntários saudáveis concluiu que não há absorção sistémica mensurável de plecanatide, e que os efeitos adversos são equivalentes aos do placebo. Neste momento decorrem dois ensaios clínicos de fase II, pelo que não há resultados até agora.^{42,44}

7 Antibióticos

A utilidade dos antibióticos apoia-se num corpo de evidências que demonstram um papel importante das bactérias na fisiopatologia da doença.^{45,46,47} Um supercrescimento intestinal bacteriano pode explicar as características da motilidade intestinal alterada, hipersensibilidade visceral, interação cérebro-intestinal anormal e ativação imune. Não obstante estas evidências, o papel da flora comensal ainda não foi provado.³¹

7.1 Rifaximina

A rifaximina é o antibiótico oral melhor estudado no tratamento do SII.³¹ É um antibiótico de largo espectro, bem tolerado e sem resistência clinicamente relevante a *Clostridium difficile*.³⁶ É um derivado semissintético da rifampicina e atua por ligação à subunidade beta da RNA polimerase, bloqueando uma das etapas da transcrição, levando à inibição da síntese proteica bacteriana e, conseqüentemente do crescimento bacteriano. Quer a monografia do Colégio Americano de Gastroenterologia, quer as *guidelines* da AGA concluíram que existe evidência moderada para a sua utilização em doentes com SII-D, porém o grau de recomendação do Colégio Americano é fraco. Foi aprovada pela FDA em 2015 após os resultados do estudo Target-3, mostrando-se

melhor que o placebo na melhoria da dor, da diarreia, na prevenção da recorrência e na duração da resposta.⁴⁸ A dose sugerida é de 550 mg três vezes ao dia por 10 a 14 dias; no entanto os sintomas podem recorrer ao longo de três a nove meses.

8 Probióticos

Na monografia do Colégio Americano de Gastroenterologia, a qualidade da evidência que suporta o uso de probióticos é baixa e o grau de recomendação é fraco, sem recomendações sobre preparações ou estirpes devido a dados insuficientes ou contraditórios.³¹ Globalmente, os probióticos reduzem a distensão abdominal e a flatulência. Não se sabe que estirpe ou combinação de estirpes é mais eficaz, pois são usadas diferentes estirpes e diferentes doses nos estudos.⁷ Não obstante, as Guidelines da WGO destacam duas estirpes: a *Bifidobacterium lactis* DN- 173010 que mostrou acelerar o trânsito intestinal e aumentar a frequência das evacuações⁷ e a *bifidobacterium infantil* 35624 na redução da dor, inchaço, esforço defecatório e na normalização dos hábitos intestinais,⁷ no entanto, apenas disponível nos Estados Unidos, Canadá, Reino Unido e Irlanda.

9 Agonistas dos recetores de serotonina

Os recetores 5-HT_{1p}, 5-HT₃, 5-HT₄ e 5-HT₇ desempenham um papel importante no funcionamento do trato gastrointestinal. De grande relevância no SII-O e na OC são os recetores 5-HT₄. No trato GI, os recetores 5-HT₄ estão localizados nos neurónios entéricos e nas células musculares lisas e as suas ligações libertam acetilcolina, causando efeitos pró-cinéticos. Os agonistas 5-HT₄ podem ser: benzamidas (metoclopramida, cisapride, renzapride, mosapride, clebopride, e naronapride), carbazimidamidas (tegaserod), benzofurancarboxamidas (prucalopride) e outros agonistas tais como o velusetrag.³⁶ Os agonistas não seletivos 5-HT₄ não são superiores ao placebo, pelo que o uso de cisapride, renzapride e tegaserod foi descontinuado.³¹ Vários agonistas seletivos 5-HT₄ têm sido desenvolvidos e demonstrado eficácia (p.e. prucalopride no Canada e EUA) mas até à data, não existem dados sobre a eficácia e segurança destes fármacos no tratamento do SII.³¹

10 Moduladores de ácidos biliares

Os ácidos biliares têm sido usados no tratamento de doenças com cálculos biliares e doenças hepáticas colestáticas. A secreção faz-se por ativação da adenilato ciclase intracelular, com aumento da permeabilidade da mucosa, e inibição da troca apical de $\text{Cl}^- / \text{OH}^-$. Além disso, a instilação de ácidos biliares diretamente para o cólon aumenta a pressão intracólica e o índice de motilidade.⁴²

10.1 Ácido quenodexicólico

O ácido quenodexicólico é um ácido biliar primário usado na dissolução de cálculos biliares. Um dos efeitos secundários do fármaco é a diarreia do tipo secretora, dose-dependente. Estudos anteriores em voluntários saudáveis e em doentes com cálculos biliares com OC que receberam ácido quenodexicólico demonstraram um aumento significativo na frequência de evacuações e amolecimento das fezes. O ácido quenodexicólico também acelerou o tempo de trânsito no cólon e diminuiu o tenesmo. Verificou-se que os doentes apresentaram dores abdominais tipo cólica, o que pode ter um uso limitado ou ineficaz.⁴²

10.2. Elobixibat

O Elobixibat é um inibidor do transporte de ácidos biliares. Apresenta um efeito benéfico sobre a secreção, e sobre a motilidade do cólon (ao invés do lubiprostone e do linaclotide). A farmacocinética e a farmacodinâmica do elobixibat, foram avaliadas em doentes com OC em dois ensaios clínicos de fase 2^{49,50} e demonstraram uma melhoria significativa da obstipação. Sem reações adversas graves, sendo as cólicas abdominais o evento mais comum. O elobixibat pode ser uma opção terapêutica para a OC, não tendo ainda sido investigado para o SII-O.⁴²

11. Inibidores da triptofano-hidroxilase (TPH)

A 5-HT é sintetizada através das ações limitantes da velocidade da enzima TPH. Dois recetores diferentes (TPH1 e TPH2) são expressos por células enterocromafins e neurónios.⁵¹ A expressão alterada de TPH-1, a recaptação alterada do transportador de 5-HT ou a libertação alterada de 5-HT, têm sido implicados na fisiopatologia do SII. Especificamente, os doentes com SII-D têm aumento das concentrações de 5-HT com depleção de plaquetas durante o jejum e pós-prandial.^{52,53}

11.1 LX-1031

O LX-1031 é um inibidor da TPH, com fraca absorção sistémica e baixa penetração através da barreira hemato-encefálica, o que diminui a síntese de serotonina. Em voluntários saudáveis³⁶, o LX-1031 foi bem tolerado e revelou-se capaz de inibir os níveis de 5-HIAA, suportando a evidência do fármaco em inibir a síntese de 5-HT no tracto GI. Num estudo de fase Estudo IIa⁵⁴ em doentes com SII-D, houve um alívio dos sintomas com a toma de LX-1031 em comparação com placebo.

12 Compostos do ácido 5 – aminossalicílico

12.1 Mesalazina

A mesalazina é usada no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal (DII). Com base nos pressupostos subjacentes à inflamação crónica foi proposta como tratamento da SII-D. Infecções intestinais, síndrome bacteriano de supercrescimento, antibióticos, stress e hábitos alimentares errados podem preceder a hipersensibilidade visceral e originar sintomas, afectando a flora local do cólon e o sistema imunológico, diminuindo as propriedades protetoras da mucosa. A progressão da doença leva a mais alterações morfológicas pronunciadas: redução de células produtoras de serotonina, mastócitos e aumento de infiltrações celulares por eosinófilos, neutrófilos, linfócitos, plasmócitos e fibroblastos.³⁶ A mesalazina reduz a contagem total de células imunitárias e mastócitos, no entanto com impacto contraditório sobre os sintomas globais^{55,56}, e sem impacto na dor abdominal, inchaço, urgência defecatória, frequência ou consistência das fezes quando comparado com o placebo. Até à data, estes resultados são inconclusivos³⁶

13 Agentes opioides

13.1 Eluxadoline

O eluxadoline foi aprovado em 2015 pela FDA para o tratamento do SII-D. É um agonista dos recetores μ periféricos, antagonista dos recetores δ e um agonista dos recetores κ . Os recetores opioides desempenham um papel na regulação da motilidade, na secreção e na sensação visceral, atuando através de efeitos inibitórios que interrompem a transmissão neuronal neuroefetora. Os efeitos da ativação de recetores μ são os mais bem estudados e compreendidos. Os agonistas dos recetores δ inibem os efeitos da musculatura gastrointestinal. Já os antagonistas dos recetores δ mostraram neutralizar os efeitos inibidores de agonistas do recetor μ no trânsito intestinal, sendo capazes de aumentar a analgesia mediada a nível central pelos recetores μ . Ao contrário de agonistas de recetores μ selectivos, o eluxadoline diminui a hipersensibilidade visceral sem interromper completamente a motilidade intestinal. Estes dados sugerem que o antagonismo dos recetores δ periféricos podem reduzir a obstipação mediada pelo recetores μ , e ao mesmo tempo ter efeitos analgésicos a nível central. Os efeitos adversos mais comuns são obstipação e náuseas. Mais raramente pode ocorrer fadiga, bronquite, gastroenterite viral, pancreatite e dor abdominal com elevação das transaminases. Está contraindicado em doentes com problemas biliares ou uso de álcool.⁵⁷

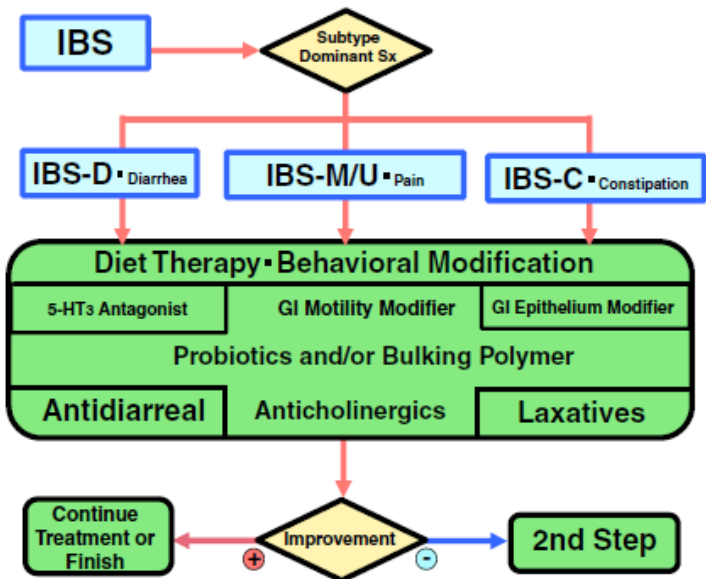


fig.4 O primeiro passo do algoritmo terapêutico. A classificação é fundamental no momento do tratamento. Com base nos critérios de Roma III, os doentes são classificados em SII-D, SII-M, SII-NC ou SII-C. Retirado de *Evidence-based clinical practice guidelines for IBS*²⁷

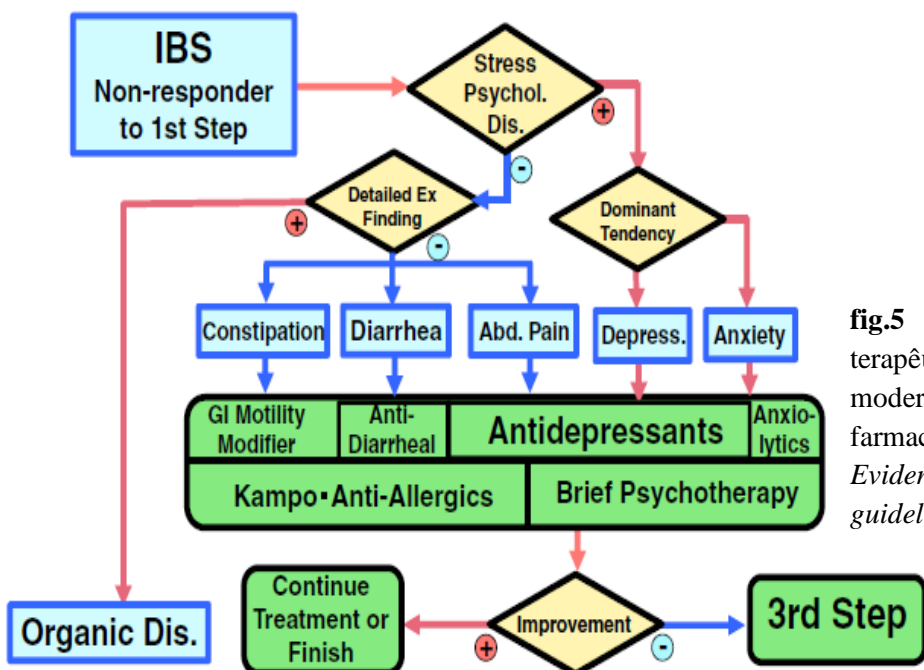


fig.5 Segundo passo do algoritmo terapêutico. Os doentes com gravidade moderada que não respondem à farmacoterapia alvo. Retirado de *Evidence-based clinical practice guidelines for IBS*²⁷

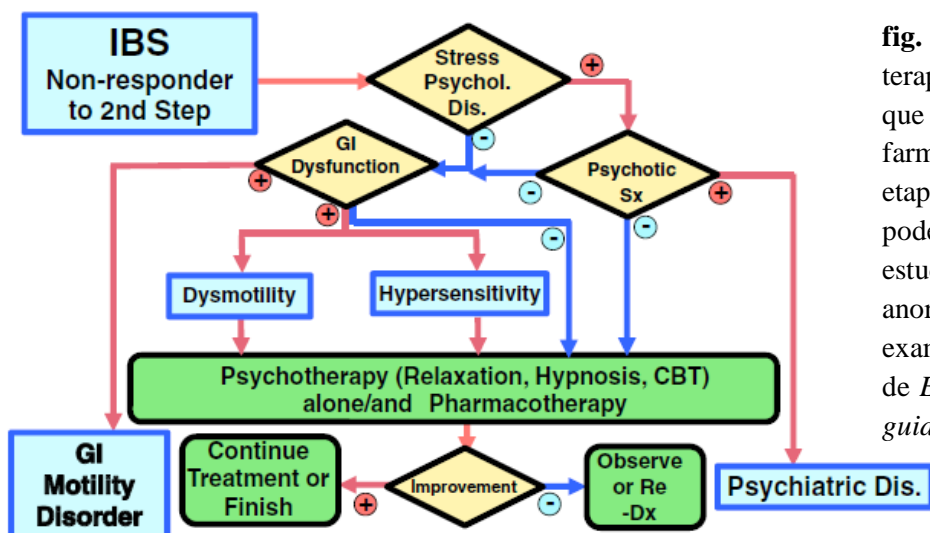


fig. 6 Terceiro passo do algoritmo terapêutico. SII grave em doentes que não respondem à farmacoterapia são indicados nesta etapa. A disfunção gastrointestinal pode ser avaliada através de um estudo de trânsito GI, manometria anorretal, manometria colónica ou exame baritado colorretal. Retirado de *Evidence-based clinical practice guidelines for IBS*²⁷

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço ao Dr. Manuel Martins Alves pelo que me ensinou na disciplina de Medicina II. Agradeço-lhe também por ter aceitado orientar o meu trabalho final de Mestrado, cujas orientações foram muito importantes durante todo o processo de pesquisa e de escrita.

À Catarina pelo seu apoio, amparo, paciência e carinho.

Aos meus pais, sempre ao meu lado.

Aos meus amigos que pertencem e que não pertencem à Faculdade de Medicina de Lisboa, pelo percurso que fizemos em comum e pelo que me ensinaram ao longo destes anos.

Referências

1. Longstreth, G. F. *et al.* Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* **130**, 1480–1491 (2006).
2. Quigley, E. M. M. Changing face of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* **12**, 1–5 (2006).
3. Burbige, E. J. Irritable bowel syndrome: Diagnostic approaches in clinical practice. *Clin. Exp. Gastroenterol.* **3**, 127–137 (2010).
4. Van Oudenhove, L., Vandenberghe, J., Demyttenaere, K. & Tack, J. Psychosocial factors, psychiatric illness and functional gastrointestinal disorders: A historical perspective. *Digestion* **82**, 201–210 (2010).
5. Wong, R. K. *et al.* Inability of the Rome III criteria to distinguish functional constipation from constipation-subtype irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* **105**, 2228–34 (2010).
6. Lovell, R. M. & Ford, A. C. Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **10**, 712–721 (2012).
7. Eamonn, Q. *et al.* Irritable bowel syndrome : a global perspective. *World Gastroenterol. Organ. Glob. Guidel.* 3–4 (2009). doi:10.1016/j.ajg.2009.12.016
8. Canavan, C., West, J. & Card, T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin. Epidemiol.* **6**, 71–80 (2014).
9. Yarandi, S. S., Nasser-Moghaddam, S., Mostajabi, P. & Malekzadeh, R. Overlapping gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: Increased dysfunctional symptoms. *World J. Gastroenterol.* **16**, 1232–1238 (2010).
10. Bellini, M. *et al.* Irritable bowel syndrome: A disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy. *World J. Gastroenterol.* **20**, 8807–8820 (2014).
11. Collins, S. M. & Bercik, P. The Relationship Between Intestinal Microbiota and the Central Nervous System in Normal Gastrointestinal Function and Disease. *Gastroenterology* **136**, 2003–2014 (2009).
12. Stasi, C., Rosselli, M., Bellini, M., Laffi, G. & Milani, S. Altered neuro-endocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: The top-down and the bottom-up model. *J. Gastroenterol.* **47**, 1177–1185 (2012).
13. Buckley, M. M., O’Mahony, S. M. & O’Malley, D. Convergence of neuro-

- endocrine-immune pathways in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* **20**, 8846–8858 (2014).
14. Qin, H.-Y., Cheng, C.-W., Tang, X.-D. & Bian, Z.-X. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* **20**, 14126–31 (2014).
 15. Drossman, D. A. Abuse, Trauma, and GI Illness: Is There a Link? *Am. J. Gastroenterol.* **106**, 14–25 (2011).
 16. Chitkara, D. K., Van Tilburg, M. A. L., Blois-Martin, N. & Whitehead, W. E. Early life risk factors that contribute to irritable bowel syndrome in adults: A systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* **103**, 765–774 (2008).
 17. Chang, L. The role of stress on physiological responses and clinical symptoms in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **140**, 761–765 (2011).
 18. Spiller, R. & Garsed, K. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* **136**, 1979–1988 (2009).
 19. Mayer, E. A. & Tillisch, K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu. Rev. Med.* **62**, 381–96 (2011).
 20. Tillisch, K., Mayer, E. A. & Labus, J. S. Quantitative meta-analysis identifies brain regions activated during rectal distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **140**, 91–100 (2011).
 21. Bennett, E. J., Tennant, C. C., Piesse, C., Badcock, C. A. & Kellow, J. E. Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. *Gut* **43**, 256–61 (1998).
 22. Chang, L. *et al.* Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* **21**, 149–159 (2009).
 23. Simrén, M., Abrahamsson, H. & Björnsson, E. S. Lipid-Induced Colonic Hypersensitivity in the Irritable Bowel Syndrome: The Role of Bowel Habit, Sex, and Psychologic Factors. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **5**, 201–208 (2007).
 24. Marshall, J. K. *et al.* Incidence and Epidemiology of Irritable Bowel Syndrome After a Large Waterborne Outbreak of Bacterial Dysentery. *Gastroenterology* **131**, 445–450 (2006).
 25. Halvorson, H. A., Schlett, C. D. & Riddle, M. S. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome-A Meta-Analysis. *Am. J. Gastroenterol.* **101**, 1894–1899 (2006).
 26. Spiller, R. & Lam, C. An update on post-infectious irritable bowel syndrome: Role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome. *J. Neurogastroenterol. Motil.* **18**, 258–268 (2012).

27. Fukudo, S. *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome. *J. Gastroenterol.* **50**, 11–30 (2014).
28. Eriksson, E. M., Andr n, K. I., Kurlberg, G. K. & Eriksson, H. T. Aspects of the non-pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* **21**, 11439–11449 (2015).
29. Kelley, J. M. *et al.* Patient and practitioner influences on the placebo effect in irritable bowel syndrome. *Psychosom. Med.* **71**, 789–97 (2009).
30. Labus, J. *et al.* Randomised clinical trial: Symptoms of the irritable bowel syndrome are improved by a psycho-education group intervention. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **37**, 304–315 (2013).
31. Ford, A. C. *et al.* American College of Gastroenterology Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation. *Am. J. Gastroenterol.* **109**, S2–S26 (2014).
32. Vanuytsel, T., Tack, J. F. & Boeckxstaens, G. E. Treatment of abdominal pain in irritable bowel syndrome. *J. Gastroenterol.* **49**, 1193–1205 (2014).
33. Ford, A. C. *et al.* Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ Br. Med. J.* **337**, a2313 (2008).
34. Jessica R Biesiekierski, Evan D Newnham, Peter M Irving, Jacqueline S Barrett, Melissa Haines, James D Doecke, Susan J Shepherd, J. G. M. and P. R. G. Gluten Causes Gastrointestinal Symptoms in Subjects Without Celiac Disease: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am. J. Gastroenterol.* **106**, 508–514 (2011).
35. Whorwell, P. J., Prior, A. & Faragher, E. B. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable-bowel syndrome. *Lancet* **324**, 1232–1234 (1984).
36. Lazaraki, G., Chatzimavroudis, G. & Katsinelos, P. Recent advances in pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* **20**, 8867–8885 (2014).
37. Chang, L., Lembo, A. & Sultan, S. American gastroenterological association institute technical review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **147**, 1149–1172.e2 (2014).
38. Ford, A. C. *et al.* Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis.

- Am J Gastroenterol* **109**, 1350–65; quiz 1366 (2014).
39. Shah, E., Kim, S., Chong, K., Lembo, A. & Pimentel, M. Evaluation of harm in the pharmacotherapy of irritable bowel syndrome. *Am. J. Med.* **125**, 381–393 (2012).
 40. Leventer, S. M. *et al.* Clinical trial: Dextofisopam in the treatment of patients with diarrhoea-predominant or alternating irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **27**, 197–206 (2008).
 41. Camilleri, M. Serotonin in the gastrointestinal tract. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* **16**, 53–9 (2009).
 42. Jadallah, K. A., Kullab, S. M. & Sanders, D. S. Constipation-predominant irritable bowel syndrome: a review of current and emerging drug therapies. *World J. Gastroenterol.* **20**, 8898–909 (2014).
 43. Camilleri, M. Guanylate cyclase C agonists: Emerging gastrointestinal therapies and actions. *Gastroenterology* **148**, 483–487 (2015).
 44. Corsetti, M. & Whorwell, P. Novel pharmacological therapies for irritable bowel syndrome. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **4124**, 1–9 (2016).
 45. Jeffery, I. B., Quigley, E. M. M., ?hman, L., Simr??n, M. & O’Toole, P. W. The microbiota link to irritable bowel syndrome an emerging story. *Gut Microbes* **3**, 572–576 (2012).
 46. Spiegel, B. M. R. Questioning the Bacterial Overgrowth Hypothesis of Irritable Bowel Syndrome: An Epidemiologic and Evolutionary Perspective. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **9**, 461–469 (2011).
 47. Ford, A. C., Spiegel, B. M. R., Talley, N. J. & Moayyedi, P. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **7**, 1279–1286 (2009).
 48. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Efficacy and safety of repeat treatment with rifaximin for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: results of the TARGET-3 study. *Progr. Abstr. Am. Coll. Gastroenterol. 2014 Annu. Sci. Meet.* **Abstract 4**,
 49. Chey, W. D., Camilleri, M., Chang, L., Rikner, L. & Graffner, H. A randomized placebo-controlled phase IIb trial of a3309, a bile acid transporter inhibitor, for chronic idiopathic constipation. *Am. J. Gastroenterol.* **106**, 1803–12 (2011).
 50. Wong, B. S. *et al.* Effects of A3309, an ileal bile acid transporter inhibitor, on colonic transit and symptoms in females with functional constipation. *Am. J.*

- Gastroenterol.* **106**, 2154–64 (2011).
51. Berstad, A., Raa, J. & Valeur, J. Tryptophan: ‘essential’ for the pathogenesis of irritable bowel syndrome? *Scand. J. Gastroenterol.* **49**, 1493–1498 (2014).
 52. Bearcroft, C. P., Perrett, D. & Farthing, M. J. Postprandial plasma 5-hydroxytryptamine in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. *Gut* **42**, 42–6 (1998).
 53. Atkinson, W., Lockhart, S., Whorwell, P. J., Keevil, B. & Houghton, L. A. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **130**, 34–43 (2006).
 54. Brown, P. M. *et al.* The tryptophan hydroxylase inhibitor LX1031 shows clinical benefit in patients with nonconstipating irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **141**, 507–516 (2011).
 55. Corinaldesi, R. *et al.* Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: A randomized controlled proof-of-concept study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **30**, 245–252 (2009).
 56. Andrews, C. N. *et al.* Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters faecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **34**, 374–383 (2011).
 57. Lembo, A. J. *et al.* Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N. Engl. J. Med.* **374**, 242–253 (2016).