

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
CURSO DE BIOMEDICINA

GIOVANA CAMPOS SIQUEIRA

O PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL NA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

GOIÂNIA
2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Giovana Campos Siqueira

Título do trabalho: "O papel da microbiota intestinal na síndrome do intestino irritável"

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [X] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Lamaro Cardoso, Professora do Magistério Superior**, em 12/12/2024, às 15:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Giovana Campos Siqueira, Discente**, em 13/12/2024, às 09:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5003384** e o código CRC **CFFF5550**.

GIOVANA CAMPOS SIQUEIRA

O PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL NA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal de Goiás como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Juliana Lamaro Cardoso

GOIÂNIA
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Siqueira, Giovana Campos
O papel da microbiota intestinal na síndrome do intestino irritável
[manuscrito] / Giovana Campos Siqueira. - 2024.
103 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Juliana Lamaro Cardoso.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade
Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Biomedicina,
Goiânia, 2024.

Bibliografia.

Inclui siglas, abreviaturas, gráfico, tabelas, lista de figuras, lista
de tabelas.

1. Microbiota intestinal. 2. Síndrome do intestino irritável. 3.
Disbiose. I. Cardoso, Juliana Lamaro, orient. II. Título.

CDU 579



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos vinte oito dias do mês de novembro de dois mil e vinte e quatro iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “O papel da microbiota intestinal na síndrome do intestino irritável” de autoria de Giovana Campos Siqueira, do curso de Biomedicina, do Instituto de Ciências Biológicas da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo(a) Dra. Juliana Lamaro Cardoso - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/ UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Dra. Marcela Moraes Mendes - Faculdade de Nutrição/UFG e Dr. Andre Kipnis - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/ UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de (9,5) , tendo sido o TCC considerado (aprovado).

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Lamaro Cardoso, Professora do Magistério Superior**, em 28/11/2024, às 16:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Andre Kipnis, Professor do Magistério Superior**, em 28/11/2024, às 16:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcela Moraes Mendes, Usuário Externo**, em 29/11/2024, às 22:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4993306** e o código CRC **0CE5EC97**.

Dedico este trabalho a todos que, como eu, sofrem com a síndrome do intestino irritável e que buscam na ciência um alívio para os sofrimentos.

AGRADECIMENTO

Aos professores, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional ao longo do curso.

A minha orientadora, Prof^ª. Dr^ª. Juliana Lamaro Cardoso pela paciência e dedicação.

Aos meus avós, que sempre me incentivaram a continuar, apesar das adversidades.

Ao meu namorado, que esteve comigo em todas as fases e me ajudou nos momentos de dificuldade.

A todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho, enriquecendo o meu processo de aprendizado.

“A ausência de evidência não é evidência de ausência”.

— Carl Sagan

RESUMO

A Síndrome do Intestino Irritável (SII) é uma condição gastrointestinal comum caracterizada por dor abdominal, desconforto, distensão e alterações nos hábitos intestinais, sem anormalidades estruturais detectáveis. Recentemente, a pesquisa sobre a microbiota intestinal revelou uma ligação significativa entre alterações na composição microbiana do intestino e a patofisiologia da SII. Este estudo, baseado em uma revisão bibliográfica, revisou a relação entre a microbiota intestinal e a SII, analisando artigos de 2014 a 2024. Utilizando os descritores em português e seus correspondentes em inglês: “Síndrome do Intestino Irritável”, “Disbiose” e “Microbiota Intestinal”, este trabalho revisou as evidências atuais sobre as diferenças no perfil da microbiota intestinal entre pacientes com e sem a SII, a verificação da eficácia dos tratamentos mais comuns, e a possibilidade de se utilizar o perfil da microbiota como biomarcadores para o diagnóstico da síndrome. Os resultados sugerem que pacientes com a síndrome do intestino irritável possuem um processo de disbiose microbiana que é tanto uma causa quanto uma consequência da SII. Além disso, intervenções terapêuticas focadas na modulação da microbiota intestinal, como o uso de probióticos, antibióticos e mudanças dietéticas, mostraram-se promissoras na gestão dos sintomas. A possibilidade de se utilizar a microbiota como biomarcador pode trazer ao diagnóstico da SII um avanço substancial. Este estudo destaca a importância de abordagens integradas para compreender e tratar a SII, sugerindo que a modulação da microbiota intestinal pode ser uma estratégia terapêutica eficaz.

PALAVRAS-CHAVE: Microbiota intestinal; Síndrome do Intestino Irritável; disbiose.

ABSTRACT

Irritable Bowel Syndrome (IBS) is a common gastrointestinal condition characterized by abdominal pain, discomfort, distension, and changes in bowel habits, without detectable structural abnormalities. Recently, research on the gut microbiota has revealed a significant link between changes in the microbial composition of the intestine and the pathophysiology of IBS. This study, based on a literature review, reviewed the relationship between the gut microbiota and IBS, analyzing articles from 2014 to 2024. Using the descriptors in Portuguese and their corresponding in English: “Síndrome do Irritável”, “Dysbiosis” and “Microbiota Intestinal”, this work reviewed the current evidence on the differences in the gut microbiota profile between patients with and without IBS, the verification of the efficacy of the most common treatments, and the possibility of using the microbiota profile as biomarkers for the diagnosis of the syndrome. The results suggest that patients with irritable bowel syndrome have a process of microbial dysbiosis that is both a cause and a consequence of IBS. Furthermore, therapeutic interventions focused on modulating the gut microbiota, such as the use of probiotics, antibiotics and dietary changes, have shown promise in the management of symptoms. The possibility of using the microbiota as a biomarker may bring a substantial advance in the diagnosis of IBS. This study highlights the importance of integrated approaches to understanding and treating IBS, suggesting that modulating the gut microbiota may be an effective therapeutic strategy.

KEYWORDS: Gut microbiota; Irritable Bowel Syndrome; Dysbiosis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Desenho anatômico ilustrando o duodeno com seus respectivos segmentos: porção superior, porção descendente, porção horizontal, porção ascendente

FIGURA 2 - Desenho ilustrando o intestino delgado e posição do duodeno, jejuno e íleo.

FIGURA 3 - Desenho anatômico ilustrando o intestino grosso.

FIGURA 4 - Desenho ilustrativo das células do epitélio intestinal (IESC).

FIGURA 5 - Escala de Bristol de consistência de fezes.

FIGURA 6 - Gráfico de barras demonstrando a prevalência da Síndrome do Intestino Irritável em 33 países realizado pela Fundação Roma

FIGURA 7 - Esquema demonstrativo da hipótese da patofisiologia multifatorial da SII

FIGURA 8 - Distribuição dos gêneros de bactérias por todo o trato gastrointestinal e suas funções no organismo.

FIGURA 9 - Esquema ilustrando a síntese e utilização dos ácidos graxos de cadeia curta produzidos pela microbiota intestinal.

FIGURA 10 - Imagem ilustrativa de um lúmen intestinal demonstrando as três camadas de proteção.

FIGURA 11 - Esquema da relação entre os antibióticos e a diminuição (em vermelho) e o aumento (em verde) dos micro-organismos da microbiota, e comparação de um metabolismo eubiótico com um metabolismo disbiótico.

FIGURA 12 - Esquema ilustrando a influência da serotonina no eixo microbiota-intestino-cérebro.

FIGURA 13 - Gráfico comparando os principais filos encontrados nas amostras de fezes dos casos e controles dos artigos 1, 3 e 4.

FIGURA 14 - Gráficos comparando as abundâncias de filos bacterianos nas amostras de mucosas e fezes dos casos e nos controles.

FIGURA 15 - Gráfico de barra comparando as espécies bacterianas encontradas nas amostras dos casos e controles.

FIGURA 16 - Gráfico indicando a abundância dos filos e espécies encontrados nas amostras dos controles e dos pacientes com SII-C e SII-M.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Critério Roma IV para diagnóstico da síndrome do intestino irritável.

TABELA 2 - Classificação dos subtipos da SII.

TABELA 3 - Diferença entre os critérios Roma I-IV.

TABELA 4 - Descrição dos filos mais comuns em ordem decrescente de prevalência encontrados no trato gastrointestinal de pessoas saudáveis.

TABELA 5 - Alimentos relacionados à restrição dietética dos FODMAPs.

TABELA 6 - Resultados das pesquisas dos descritores nos bancos de dados.

TABELA 7 - Artigos selecionados para elaboração dos resultados da pesquisa separados por assunto.

TABELA 8 - Dados metodológicos dos artigos revisados para a comparação da microbiota.

TABELA 9 - Comparação dos resultados em porcentagem (%) encontrados nos artigos utilizados para comparar a microbiota intestinal.

TABELA 10 - Dados metodológicos dos artigos revisados para eficácia dos tratamentos.

TABELA 11- Dados metodológicos dos artigos revisados para determinação de biomarcadores para o diagnóstico da SII.

TABELA 12 - Comparação de gêneros e espécies encontradas nas amostras de biópsia da mucosa e de fezes de casos e controles.

TABELA 13 - Comparação da contagem das unidades taxonômicas funcionais nas amostras de biópsias e fezes de casos e controles.

TABELA 14 - Filos e famílias bacterianas encontradas nas amostras de fezes dos casos e controles.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAD	Diarreia associada a antibióticos (do inglês <i>Antibiotic-associated diarrhoea</i>)
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico (do inglês <i>Adrenocorticotropic hormone</i>)
APCs	Células apresentadoras de antígenos (do inglês <i>Antigen presenting cells</i>)
BAFF	Fator ativador de células B (do inglês <i>B-cell activating factor</i>)
CdtB	Toxina distensora citoletal B (do inglês <i>Cytolethal distending toxin B</i>)
CgA	Cromogranina A fecal (do inglês <i>Chromogranin A</i>)
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina (do inglês <i>Corticotropin-releasing hormone</i>)
DCs	Células dendríticas (do inglês <i>Dendritic cells</i>)
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DGBI	Distúrbios da interação intestino-cérebro (do inglês <i>Disorders of the gut-brain interaction</i>)
DRN	Núcleo dorsal da rafe (do inglês <i>Dorsal raphe nucleus</i>)
ECs	Células enterocromafins (do inglês <i>Enterochromaffin cells</i>)
EGFR	Fator de crescimento epitelial
FAD	Dinucleotídeo de flavina adenina (do inglês <i>Flavin adenine dinucleotide</i>)
FISH	Hibridização <i>In Situ</i> Fluorescente (do inglês <i>Fluorescence in situ hybridization</i>)
FMN	Mononucleotídeo de flavina (do inglês <i>flavin mononucleotide</i>)
FODMAP	Oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis (do inglês <i>Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols</i>)
GC	Células caliciformes (do inglês <i>goblet cells</i>)
HBD2	β -defensina humana 2 (do inglês <i>Human β defensin 2</i>)
HGM	Projeto genoma Humano (do inglês <i>Human genome project</i>)
HMP	Projeto microbioma Humano (do inglês <i>Human microbiome project</i>)
HPA	Hipotálamo-hipófise-adrenal (do inglês <i>hypothalamus-pituitary-adrenal</i>)
IgA	Imunoglobulina A
IL-1 β	Interleucina 1 β
IL-22	Interleucina 22
LAB	Bactéria do ácido láctico (do inglês <i>lactic acid bacteria</i>)
LGG	Cepas GG de <i>Lactobacillus rhamnosus</i>
NCBI	Centro Nacional de Informações em Biotecnologia (do inglês <i>National Center for Biotechnology Information</i>)

NICE	Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NTS	Núcleo do trato solitário
OTU	Unidades taxonômicas operacionais (do inglês <i>Operational taxonomic unit</i>)
PAMPs	Padrões moleculares associados a patógenos (do inglês <i>Pathogen-associated molecular patterns</i>)
PCR	Reação em cadeia da polimerase ou Proteína C reativa
PKC	Proteína C quinase
PSA	Polissacarídeo A
PXN	Rede de especialistas em probióticos (do inglês <i>Probiotics expertise Network</i>)
RNA	Ácido ribonucleico (do inglês <i>Ribonucleic acid</i>)
RT qPCR	PCR quantitativo em tempo real
SCFA	Ácido graxo de cadeia curta (do inglês <i>Short-chain fatty acid</i>)
SIBO	Supercrescimento bacteriano no intestino delgado
SII	Síndrome do Intestino Irritável
SII-C	Síndrome do Intestino Irritável com predominância de constipação
SII-D	Síndrome do Intestino Irritável com predominância de diarreia
SII-M	Síndrome do Intestino Irritável Misto
SII-PI	Síndrome do Intestino Irritável Pós-Infecçiosa
SII-U	Síndrome do Intestino Irritável Não Classificado
SNA	Sistema nervoso Autônomo
SNC	Sistema nervoso central
SNE	Sistema nervoso entérico
SPRR2A	Pequena proteína rica em prolina 2A (do inglês <i>Small protein proline-rich 2A</i>)
Th17	Células T auxiliares 17 (do inglês <i>T helper 17 cells</i>)
TJ	Junções firmes (do inglês <i>tight junctions</i>)
TLR2	Receptores do tipo Toll 2
TMF	Transplante de microbiota fecal
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa (do inglês <i>Tumor necrosis factor alpha</i>)
TPH	Triptofano hidroxilase
VHS	Velocidade de hemossedimentação
Zot	Toxina zonula occludens (do inglês <i>zonula occludens toxin</i>)
5-HT	5-Hidroxitriptamina serotonina (serotonina)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
1.1 Síndrome do intestino irritável.....	18
1.1.1 Contexto histórico.....	18
1.1.2 Anatomia.....	22
1.1.3 Sintomas.....	27
1.1.4 Diagnóstico.....	28
1.1.5 Epidemiologia, fatores de risco e agravantes.....	34
1.1.6 Patofisiologia.....	37
1.1.6.1 A microbiota e a disbiose.....	37
1.1.6.2 Eixo microbioma-intestino-cérebro.....	45
1.1.6.3 Fatores dietéticos.....	49
1.1.6.4 Fatores genéticos.....	50
1.1.6.5 Síndrome do intestino irritável pós-infecção.....	51
1.1.7 Tratamentos.....	52
2. JUSTIFICATIVA.....	55
3. OBJETIVOS.....	56
3.1 Objetivo geral.....	56
3.2 Objetivos específicos.....	56
4. METODOLOGIA.....	56
4.1 Desenvolvimento da pesquisa.....	57
4.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	57
4.3 Delimitação e extração de dados.....	58
5. RESULTADOS.....	58
5.1. Comparação da microbiota.....	62
5.2. Eficácia dos tratamentos.....	69
5.3. A microbiota como biomarcadores para diagnóstico.....	74
6. DISCUSSÃO.....	82
6.1. A microbiota intestinal na SII.....	82
6.2. Eficácia dos tratamentos da SII.....	84
6.3. A microbiota como biomarcador da SII.....	87
7. CONCLUSÃO.....	89
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	91

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome do Intestino Irritável (SII) é um distúrbio gastrointestinal funcional comum que se caracteriza por mudança nos padrões fecais associados a dores abdominais recorrentes (Ford *et al.*, 2020). Devido à relação entre intestino e cérebro — além dos múltiplos fatores de desenvolvimento — os distúrbios gastrointestinais funcionais passaram a ser denominados de Distúrbios da Interação Intestino-Cérebro (DGBI) (Schmulson e Drossman, 2017). Assim, os DGBI, que inclui a SII, correspondem a um grupo de distúrbios caracterizados por sintomas e disfunções gastrointestinais que não possuem uma causa fisiológica completamente elucidada (Defrees e Bailey, 2017).

Um aspecto peculiar dessa síndrome é a ausência de anormalidades estruturais e marcadores bioquímicos que poderiam confirmar a presença de algum distúrbio, o que obscurece a patofisiologia da SII, tornando-a difícil de diagnosticar por exames laboratoriais e de imagem (Lacy e Patel, 2017). Apesar das incertezas acerca das alterações fisiológicas na síndrome do intestino irritável, nas últimas décadas tem-se explorado o ambiente microscópico para encontrar uma solução às perguntas que pairam sobre ela, tais como a origem da síndrome, possibilidade de tratamentos e cura.

Estima-se que há mais de 100 trilhões de micro-organismos no corpo humano, em sua maioria bactérias concentradas no trato gastrointestinal (Ghoshal; Shukla; Ghoshal, 2017). Esse conjunto de micro-organismos, composto por bactérias, vírus, fungos e arqueas que habitam o organismo humano, é chamado de microbiota (Chong *et al.*, 2019; El-Salhy *et al.*, 2019a).

O aumento da prevalência de distúrbios gastrointestinais em todo o mundo levou os pesquisadores a tentar compreender os mecanismos pelos quais os micro-organismos operam no organismo humano. Devido a isso, foi criado o Projeto Microbioma Humano (HMP), produzido entre 2008 e 2016, que objetivou o sequenciamento do conjunto de genes da microbiota humana, denominado microbioma. O Projeto englobou as seguintes iniciativas: o estabelecimento de uma coleção de referência de sequências do genoma microbiano juntamente com a caracterização inicial do microbioma humano, o esclarecimento das correlações entre estados de doença e alterações no microbioma humano e a exploração do papel do microbioma humano na saúde e na patofisiologia da doença (Ribeiro *et al.*, 2014).

O projeto, dividido em 2 fases, sequenciou em sua primeira fase o conjunto de genes da microbiota de cinco locais do corpo humano: o trato gastrointestinal, a vagina, a boca, a pele e a cavidade nasal. Nessa fase, as amostras foram coletadas de 250 voluntários “normais”

— sem nenhum acometimento patológico — nos Estados Unidos, de diversas raças e etnias, tentando prezar pela diversidade das amostras (Peterson *et al.*, 2009). Na segunda fase, o HMP foi projetado especificamente para se aprofundar nas interações entre o hospedeiro e a microbiota, com foco em aspectos como imunidade, processos metabólicos e atividades moleculares. Nessa fase, foi estudada a relação entre o microbioma e condições “anormais” do ser humano como gravidez, parto prematuro, doenças inflamatórias intestinais e indivíduos com pré-diabetes (PROCTOR, *et al.*, 2019). Os estudos realizados a partir do HMP estabeleceram novas referências para pesquisas futuras, tais como a relação entre a disbiose e a obesidade, inflamação crônica e até mesmo o estado nutricional do paciente (Perera, 2018).

Até pouco tempo, o estudo da microbiota se limitava ao cultivo em placas de Petri, o que dificultava o trabalho com micro-organismos entéricos já que, como afirma Collen (2016, p.19) “[...] a maioria das espécies que moram no intestino humano morre quando é exposta ao oxigênio”. Em vista disso, a era ômica, caracterizada pelo avanço do sequenciamento genético, chegou para acelerar aquilo que a microbiologia clássica já havia começado (Proctor *et al.*, 2019).

1.1 Síndrome do intestino irritável

1.1.1 Contexto histórico

A síndrome do intestino irritável tem sido estudada por mais de um século, sendo que sua descoberta original ainda é desconhecida. O cirurgião inglês John Howship (1781-1841) é mencionado como um dos primeiros autores a descrever um distúrbio semelhante ao que hoje seria a SII. Em seu livro “*Practical remarks on the discrimination and successful treatment of spasmodic stricture in the colon*” ele descreve a “Estritura Espasmódica do Cólon” que descreve como:

[...] um grau de espasmo permanente, de caráter tão determinado, que durante os vários meses de sua continuação, o paciente, sempre previamente acostumado a um estado regular dos intestinos, nunca conseguiu fazê-los agir, sem a ajuda de medicamentos (Howship, 1830, p. 2, tradução nossa).

Howship associou este espasmo com o temperamento dos pacientes, relatando como exemplo a história de um homem que havia sido tratado anteriormente para a estritura espasmódica, sem sucesso. Ele descreve o homem como tendo índole fraca e temperamento irritável, que se negava a tratar um abscesso hemorroidário que o incomodava a meses, sendo

uma pessoa de difícil convivência. Após diversos conselhos médicos, o paciente decide então aceitar o tratamento cirúrgico e após algum tempo a cavidade anal estava curada. Contudo, o médico notou que desde o dia da cirurgia em diante o intestino do homem, antes cronicamente constipado, se apresentava com um funcionamento normal, sem necessidade de medicamentos purgativos. No relato ele complementa que o paciente não havia mudado em nada sua dieta e rotina. A partir destas observações, Howship teorizou que a deficiência da contração ou mesmo a ausência de relaxamento poderiam derivar de uma transmissão irregular de impulsos nervosos, assim como ocorre em lesões espinhais, porém de forma mais branda (Howship, 1830).

Em 1871, o médico estadunidense Jacob Mendes Da Costa (1833-1900) relatou um distúrbio que consistia em uma “[...] afecção dolorosa e obstinada dos intestinos em que membranas ou peles são anuladas” (Da Costa, 1871 apud Schofield; Haboubi; Martin, 1993, p. 112, tradução nossa), que ele chamou de "enterite membranosa" (*Ibidem*).

Outro relato semelhante à síndrome foi descrito em 1892 pelo médico canadense Sir William Osler (1849-1919), conhecido como o “pai da medicina moderna” (Lopes; Lichtenstein, 2007). Foi nomeada por ele de Colite Mucosa, apontada em seu livro “*The principles and practice of medicine*” como “[...] uma neurose de secreção do intestino grosso encontrada particularmente em pacientes nervosos e histéricos” (Osler, 1912, p. 551, tradução nossa), em que ele também afirma que tal moléstia era mais comumente encontrada em mulheres do que em homens. Ele cita que muitos pacientes que possuíam o distúrbio eram hipocondríacos, melancólicos, histéricos e frequentemente sofriam de cólicas abdominais. Alguns dos achados de Osler nas fezes de pacientes incluem secreções anormais de muco, debris celulares, fosfato triplo, colesterina e cristais gordurosos, apesar disso o epitélio da mucosa aparentava-se intacto (*Ibidem*).

Em artigo publicado em 1906, Herbert P. Hawkins aponta a frequente imprecisão ao diagnosticar uma dor abdominal ou pélvica como sendo apendicite, sem considerar outros distúrbios originados no intestino, submetendo o paciente a cirurgias muitas vezes desnecessárias. No artigo ele cita o “enteroespasma”, relacionando-o à condição mental do paciente ao afirmar que “esse estado espástico é aparentemente caprichoso em seu ir e vir, mas sua dependência do estado mental não deve ser questionada e deve ser utilizada em seu tratamento” (Hawkins, 1906, p. 66, tradução nossa). Segundo suas observações, os espasmos afetam principalmente o cólon e eram acompanhados de dor abdominal, que podiam oscilar e durar de poucas horas até vários meses. Tais espasmos podiam comprometer outras partes do

intestino, chegando a interromper completamente os movimentos peristálticos normais (Hawkins, 1906).

O médico Britânico John Ryle (1889-1950) escreveu um artigo sobre doenças espasmódicas crônicas, publicado em 1928, em que ele determina duas classes diagnósticas para essas afecções: funcionais e orgânicas. Ele descreve uma condição caracterizada por um desconforto abdominal frequente e prolongado, que podia se tornar uma dor intensa, porém não possuía sinais de mudanças orgânicas, denominando tal distúrbio de “cólon espástico”.

Jordan e Kiefer (1929), explicam metodicamente a condição do “cólon irritável” que foi definida como uma alteração do aparelho neuromuscular intestinal, sem sinais de inflamação, que torna os movimentos colônicos dessincronizados e arrítmicos. Os autores detalham que os sintomas deste distúrbio se dão pelas oscilações de tônus e irritabilidade nas três funções intestinais, que consistem na: “propulsão do conteúdo colônico do ceco para o reto, na reabsorção de fluidos e na digestão da celulose”. Por conta disso, há um aumento ou diminuição da motilidade intestinal, excesso ou falta de fluido e pouca digestão da celulose. Após estudar 200 casos de pacientes da Clínica Lahey, eles puderam distinguir três grupos sintomáticos típicos sendo o mais comum o desconforto epigástrico acompanhado de náuseas e vômitos, em segundo a dor abdominal com eructação, distensão e inapetência, e por último dor no quadrante superior esquerdo, com palpitações e “dor no coração”. Apesar destes sintomas terem sido os mais relatados, outros sintomas também se apresentaram presentes, tal como a constipação, cefaleia, irritabilidade e a fadiga (*Ibidem*).

Walter Alvarez (1951) escreve em seu livro “*The neuroses: diagnosis and management of functional disorders and minor psychoses*” sobre “*The sore Colon*” ou o cólon dolorido em tradução livre. Segundo ele, a ausência de processo inflamatório indica que o problema se encontra no sistema nervoso do paciente ou que possíveis hormônios neuro miméticos estariam enganando o intestino. O autor centraliza suas observações baseadas em conceitos comuns de sua época, que minimizam os sintomas relatados por pacientes do sexo feminino e atribuía as queixas à histerias e nervosismos inerentes às mulheres. Ainda no mesmo capítulo, ele cita dois casos negligenciados pelo mesmo, o primeiro em que não foi notado um carcinoma no cólon pois o paciente passava por um momento de estresse nos negócios e não o ocorreu de procurar por outros fatores que estariam causando o incômodo intestinal, e o segundo caso em que uma mulher perdeu a vida por conta de uma torção no cólon que foi equivocadamente diagnosticada apenas com uma cólica (*Ibidem*).

O Dr. Henry L. Bockus (1894-1982), renomado gastroenterologista americano, possui em seu livro “*Bockus’ Gastroenterology*” um capítulo exclusivo para a síndrome do intestino

irritável escrito por William J. Snape Jr. em 1994, no qual ele relaciona a ocorrência da SII com diversos outros sintomas não gastrointestinais, como letargia, dores de cabeça e fibromialgia, sugerindo então uma disfunção generalizada no controle neuromuscular por todo o corpo (*Ibidem*).

Houveram mudanças e uma notável evolução nas ideias e descrições do que hoje é conhecido como síndrome do intestino irritável. Com o desenvolvimento das pesquisas ao longo da segunda metade do século XIX, houve uma diversidade de denominações, como o “endurecimento tônico do cólon”, “constipação espástica” “neurose intestinal”, “colite mucosa” e até “cólon instável”. Muitos dos autores escreveram sobre outros distúrbios funcionais, confundindo-os com a SII, uma tendência comum ao período em que os estudos foram produzidos. Christensen (1994) afirma: “Em 1930, já era amplamente aceito que cólon espástico e colite mucosa eram aspectos da mesma entidade, apesar de não haver evidência objetiva de espasmo, mucorréia, ou inflamação para defini-los” (*Ibidem*, p. 22, tradução nossa).

Já o termo Síndrome do Intestino Irritável, é mais recente e não possui um criador em particular, já que seu aparecimento não está associado a um artigo específico, mas sim a uma série de publicações que moldaram e consolidaram o termo no século XX. O termo cólon irritável surgiu como predecessor da SII em diversas publicações na década de 1950 (Christensen, 1994). Em 1956, no editorial do 30º volume da revista científica “*Gastroenterology*”, J. A. Borgen escreve um comentário sobre o “problema da síndrome do intestino irritável”, em que relaciona desconfortos gastrointestinais a distúrbios psiquiátricos. Acredita-se que este comentário seja uma das primeiras publicações a cunhar este termo que é amplamente utilizado hoje em dia (Borgen, 1956).

Atualmente, a síndrome do intestino irritável é considerada um distúrbio gastrointestinal da interação do eixo intestino-cérebro, possuindo essa particularidade de interação entre dois importantes órgãos. Ela é principalmente caracterizada por dor abdominal recorrente acompanhada de mudanças na forma das fezes e número de evacuações, que podem ou não melhorar com o funcionamento intestinal (Ford *et al.*, 2020).

Devido às primeiras observações terem sido majoritariamente referentes às características psicológicas e psiquiátricas demonstradas pelos pacientes, foi-se originando um menosprezo aos sintomas relatados. Arthur F. Hurst escreve em um artigo sobre distúrbios do cólon, se referindo às pessoas cronicamente constipadas, em que ele atribui à disquesia, como “o vasto exército de hipocondríacos, que nunca são felizes, a menos que suas fezes estejam em conformidade com um ideal que eles inventaram para si mesmos [...]” (Hurst, 1935, p. 1484, tradução nossa). Outros médicos corroboraram essa tese, chegando a menosprezar os sintomas

gastrointestinais relatados pelos pacientes com o mesmo perfil (Maxwell; Mendall; Kumar, 1997). Embora, diversos estudos recentes tenham constatado a ligação entre a saúde mental e a SII — como o caso do estudo realizado em 2021 que analisou o genoma de mais de 250.000 indivíduos e correlacionou a existência de uma suscetibilidade genética à distúrbios do humor e ansiedade em pacientes diagnosticados com a SII (Eijsbouts *et al.*, 2021) —, torna-se evidente que o caminho tomado no início da abordagem da síndrome dificultou, em certa medida, um desenvolvimento mais concreto das pesquisas clínicas e possíveis tratamentos.

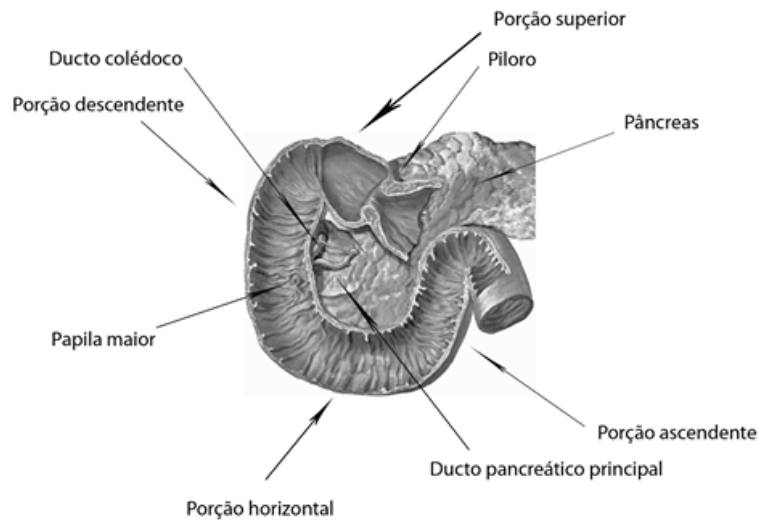
Atualmente, as teorias sobre a síndrome do intestino irritável são numerosas e incluem o aumento da permeabilidade da mucosa intestinal, hipersensibilidade visceral, disbiose microbiana, infecções prévias, desequilíbrio do sistema imune, disfunção do eixo cérebro-intestino, entre muitas outras, que necessitam ser estudadas para que se possa preencher a lacuna que existe na base do conhecimento sobre a SII.

1.1.2 Anatomia

A síndrome do intestino irritável é um distúrbio funcional multifatorial, sendo que o intestino é o principal órgão afetado. Dessa forma, convém detalhar a anatomia deste órgão para um melhor entendimento dos eventos que levam a SII.

O intestino delgado, o maior segmento do intestino, podendo ter mais de 7 metros de comprimento, é dividido em três partes, sendo estas o duodeno, o jejuno e o íleo. O duodeno se inicia logo após o esfíncter pilórico do estômago. Esse segmento tem aproximadamente 25 cm e se assemelha, em sua curvatura, com a letra “C”. Devido a essa característica foi dividido em quatro segmentos distintos: superior, descendente, horizontal e ascendente (Figura 1) (Martinez *et al.*, 2016). A função principal do duodeno é receber pequenas porções de quimo, enzimas pancreáticas e ácidos biliares, quebrando então as macromoléculas em produtos menores, facilitando a digestão e absorção de nutrientes (Collins; Nguyen ; Badireddy, 2024).

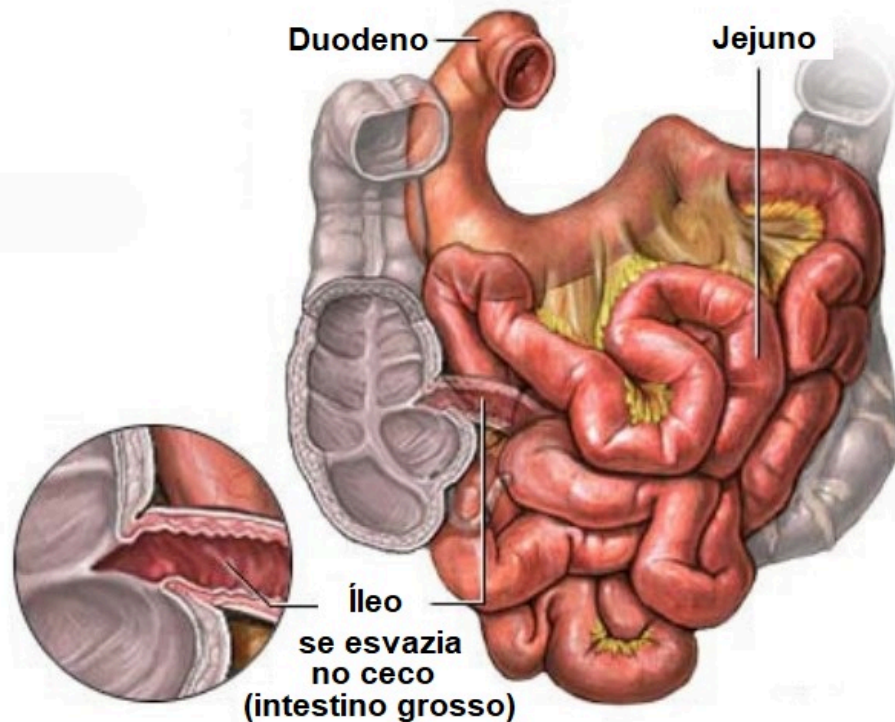
Figura 1- Desenho anatômico ilustrando o duodeno com seus respectivos segmentos: porção superior, porção descendente, porção horizontal, porção ascendente



Fonte: Martinez et al. (2016).

O jejuno e o íleo são os próximos segmentos após o duodeno (Figura 2). Não existe uma demarcação definitiva entre essas duas partes, no entanto, é amplamente reconhecido que os dois quintos proximais são constituídos pelo jejuno, enquanto os três quintos distais são compostos pelo íleo (Martinez et al., 2016). O jejuno é o principal responsável pela absorção de nutrientes. Sua estrutura inclui microvilosidades, que aumentam a área de superfície para uma máxima absorção, o de carboidratos, proteínas e gorduras, bem como vitaminas e minerais. Já o íleo trabalha digerindo e absorvendo os nutrientes que ainda estão no lúmen intestinal, como a vitamina B12 e os ácidos biliares. A absorção de água e eletrólitos ocorre em todo o intestino delgado (Fish; Shumway; Burns, 2024).

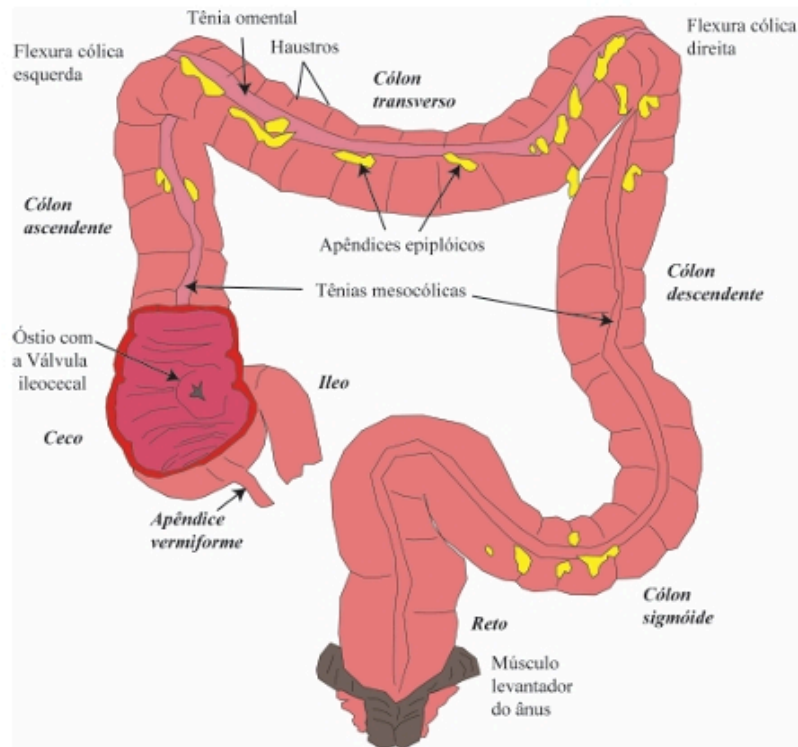
Figura 2- Desenho ilustrando o intestino delgado e posição do duodeno, jejuno e íleo.



Fonte: Traduzido e adaptado de Repositório digital UNESP (Maeli, 2010)

O intestino grosso representa o segmento terminal do trato gastrointestinal, com cerca de 1,5 metros de comprimento. Compreende seções anatômicas distintas conhecidas como ceco, cólon ascendente, cólon transverso, cólon descendente, cólon sigmóide e reto (Figura 3). O ceco está localizado após o íleo e possui um orifício denominado óstio ileocecal que dispõe de uma válvula de mesmo nome que impede o refluxo do conteúdo para o intestino delgado. O apêndice vermiforme está localizado na parede do ceco, abaixo da terminação do íleo.

Figura 3- Desenho anatômico ilustrando o intestino grosso.



Fonte: Martinez et al. (2016).

O cólon, como citado anteriormente, é dividido em quatro partes. O cólon ascendente é a continuação do ceco, que se estende de 15 a 20 cm ascendendo em direção ao fígado, onde em seguida, faz-se uma curva para a esquerda, onde se conecta ao cólon transverso. O cólon transverso, por sua vez, possui de 40 a 45 cm de comprimento, e transpõe-se pela parte superior do abdômen. Em seguida, há uma curva com descida abrupta que vai de encontro com o cólon descendente, que mede cerca de 25 cm de comprimento e se encontra do lado esquerdo do abdômen. Por último há o cólon sigmoide, possuindo este nome pelo seu formato que se assemelha à letra “S”. Possuindo cerca de 40 cm, este termina de encontro ao reto, situado na pelve (Martinez *et al.*, 2016).

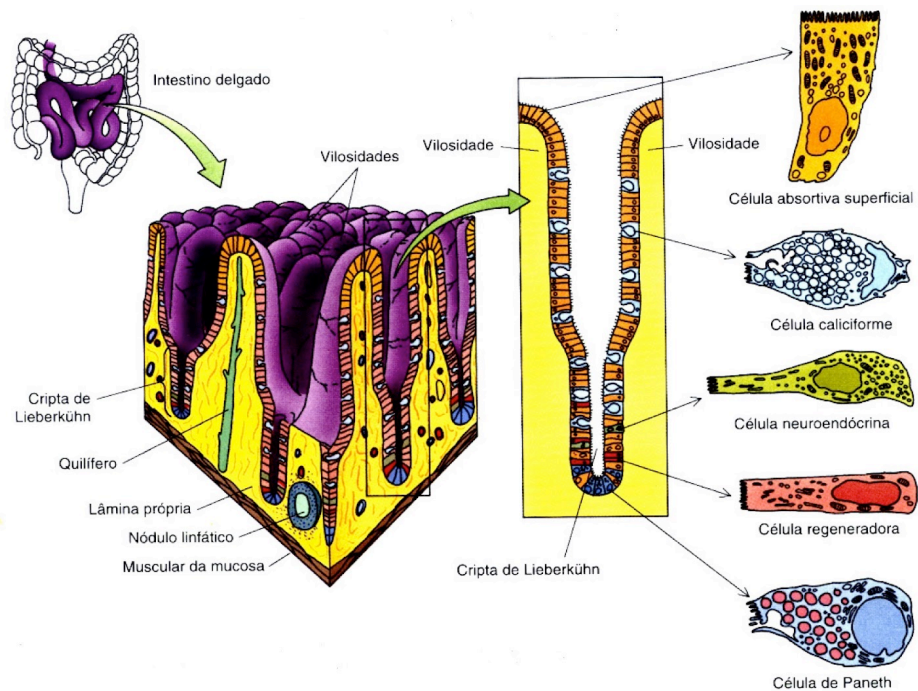
O intestino grosso, como um todo, absorve quantidades significativas de água e eletrólitos essenciais, como sódio e cloreto, processa os resíduos indigestíveis em fezes e os armazena até a excreção. O cólon abriga uma microbiota diversificada que auxilia na fermentação de carboidratos não digeridos, contribuindo para uma maior absorção de nutrientes e a produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFA) (Nigam; Knight.; Williams, 2019).

O epitélio intestinal (Figura 4) é composto por diferentes tipos de células que trabalham em conjunto para manter a barreira intestinal, regular a absorção de nutrientes e proteger contra

patógenos. Os enterócitos são as células mais abundantes e possuem ligações entre si, chamadas de junções firmes (TJ) que controlam a passagem de substâncias entre as células, mantendo a permeabilidade seletiva da barreira intestinal. Localizadas na base das criptas estão as células de Paneth que secretam substâncias antimicrobianas, como as defensinas, que contribuem para a manutenção da integridade da barreira ao limitar a presença de patógenos assim como as células caliciformes (GC) produzem o muco que recobre o epitélio intestinal e também funciona como uma primeira linha de defesa contra micro-organismos invasores (Peterson e Artis, 2014).

Já as células enteroendócrinas produzem hormônios que ajudam a regular a digestão e a absorção e desempenham um papel na resposta imunológica, influenciando a permeabilidade através de sinais químicos que interagem com o sistema imunológico e com os enterócitos. Abaixo do epitélio intestinal, na lâmina própria, se encontram as células dendríticas (DC), que são células apresentadoras de antígenos, que através de suas projeções estendem-se entre as células epiteliais, capturando antígenos para apresentação aos linfócitos T e B, iniciando assim respostas imunológicas adaptativas (Ali; Tan; Kaiko, 2020).

Figura 4- Desenho ilustrativo das células do epitélio intestinal (IESC).



Fonte: Autor desconhecido - Repositório digital UNIFAL. Disponível em:
<https://www.unifal-mg.edu.br/histologaiinterativa/sistema-digestorio/>

1.1.3 Sintomas

A princípio, é necessário definir algumas particularidades importantes sobre sinais, sintomas e síndromes. A principal diferença entre sinais e sintomas é o ângulo em que são analisados, sendo que o primeiro é uma manifestação objetiva que se observa no paciente, como a febre, já o segundo é uma manifestação subjetiva, que apenas o paciente pode relatar, como a dor, por exemplo (Guimarães, 2014). Segundo Schmulson e Drossman (2017) o sintoma pode ser definido como uma experiência ou sensação assimilada por um indivíduo como anormal. Esta manifestação pode ser física, mental ou emocional e geralmente indica uma alteração orgânica ou funcional. Em contraste, a síndrome é um conjunto de sinais e sintomas que são observados geralmente juntos, mas que podem ter origens diferentes e indefinidas (*Ibidem*). A principal diferença entre um sintoma e uma síndrome está em sua natureza e apresentação. Embora um sintoma seja uma manifestação individual de um problema ou anormalidade, uma síndrome representa um conjunto mais amplo de sintomas que tendem a ocorrer simultaneamente.

A síndrome do intestino irritável não possui evidências fisiológicas de sua presença, apenas sintomas característicos, mas que são de extrema importância para um diagnóstico certo. Os sintomas utilizados como parâmetro diagnóstico são dor abdominal recorrente acompanhada de mudanças na forma das fezes e na frequência de evacuações (Ford *et al.*, 2020). Além disso, pacientes também podem apresentar inchaço abdominal, constipação, diarreia, flatulência e distúrbios psicológicos — como ansiedade e depressão que podem exacerbar os sintomas — essas ocorrências podem tanto piorar quanto melhorar após a defecação (Takakura e Pimentel, 2020).

A dor abdominal é associada à motilidade alterada do intestino, que varia entre o aumento e a diminuição da atividade intestinal, podendo variar em intensidade e localização, sendo comumente sentida na região inferior do abdômen. Além disso, a hipersensibilidade visceral, comum em pacientes com SII, amplifica a percepção de dor e desconforto em resposta à motilidade intestinal (Porwal *et al.*, 2024)

As alterações na consistência das fezes são uma característica comum e estão diretamente ligadas aos subtipos da síndrome, que são utilizados como parâmetro diagnóstico e para estratégias terapêuticas a partir do critério Roma, que é utilizado como principal ferramenta de diagnóstico dos distúrbios da interação intestino-cérebro (Lacy e Patel, 2017).

A síndrome com predominância de diarreia (SII-D) possui como característica fezes soltas e líquidas, com um maior número de evacuações durante o dia e uma maior sensação de

urgência para evacuar. Já a SII com constipação predominante (SII-C) é caracterizada por fezes endurecidas e ressecadas, com grande esforço na evacuação, sensação de esvaziamento incompleto e pouca mobilidade intestinal. Pacientes que possuem este subtipo sofrem constantemente com inchaço abdominal e distensão devido ao trânsito colônico lentificado. Há o subtipo misto (SII-M), que unifica os outros dois subtipos, alternando entre episódios de diarreia e intervalos de constipação. Além desses, há o subtipo sem classificação (SII-U), que compreende casos que não se encaixam nos subtipos anteriores. Pacientes com SII sem classificação podem sofrer padrões variados de sintomas gastrointestinais, que mudam de frequência, duração e gravidade (Porwal *et al.*, 2024).

Embora a SII seja principalmente um distúrbio funcional, seus sintomas podem ser exacerbados por fatores de estilo de vida, como dieta, estresse e padrões de sono. Do mesmo modo, pacientes podem experimentar alívio dos sintomas por meio de modificações de comportamento e terapias psicológicas, destacando a complexidade do tratamento da síndrome (Lenover e Shenk, 2024).

1.1.4 Diagnóstico

A SII é um dos distúrbios multifatoriais gastrointestinais mais comuns no mundo, com uma prevalência mundial estimada em 11% (James *et al.*, 2020), e por não ter uma patofisiologia completamente elucidada, seu diagnóstico é baseado apenas em sintomatologia e exclusão de outras patologias. Alguns sintomas da síndrome podem se sobrepor com sintomas de doenças orgânicas — na qual há um processo de doença observável e mensurável nos órgãos afetados, diferente das doenças funcionais, em que há sintomas anormais ou alterações na função, mas sem alterações mensuráveis nos tecidos (Bolen, 2023) — se tornando um desafio ainda maior para médicos reconhecerem a SII com apenas a anamnese (Mansoor *et al.* 2024). Pacientes que sofrem com a síndrome são constantemente submetidos a inúmeros exames e procedimentos antes de receberem o diagnóstico final. Diversos médicos e pesquisadores procuraram desenvolver ferramentas para facilitar esse processo (Lacy; Patel, 2017; Defrees; Bailey, 2017).

Em 1978, Manning *et al* avaliaram 109 pacientes com manifestações de dor abdominal e/ou mudança nos hábitos intestinais. Os pacientes responderam um questionário que abordava 15 sintomas característicos da SII. Em seguida, dois gastroenterologistas analisaram os prontuários dos pacientes, sem saber do resultado do questionário anterior. O objetivo do estudo era poder identificar os casos de SII, filtrando-os dos casos de doenças orgânicas,

apenas por meio do questionário de sintomas. O estudo identificou quatro sintomas que eram mais comuns na síndrome do que em doenças intestinais orgânicas, sendo estes a distensão abdominal, alívio ao evacuar, fezes mais frequentes e mais soltas ao início da dor. Chegou-se a conclusão que tais sintomas, aliados à presença de muco e à sensação de evacuação incompleta, formam os seis sinais característicos que poderiam auxiliar na distinção da síndrome do intestino irritável de uma doença orgânica (Manning *et al.*, 1978). Apesar de ser muito estudado, o questionário de Manning caiu em desuso por não diferenciar os tipos da SII, como constipante ou diarréico (Lacy e Patel, 2017), além disso, alguns estudos afirmavam que o critério facilitaria o diagnóstico apenas em pacientes do sexo feminino, não possuindo valor diagnóstico significativo em homens (Smith *et al.*, 1991).

Kruis *et al.* (1984), formularam um sistema de pontuação que serviria para diferenciar pacientes com doenças orgânicas daqueles com a síndrome do intestino irritável. O questionário contava com duas partes essenciais, a primeira seria preenchida pelo próprio paciente, que abordava os sintomas como dor abdominal e flatulência, a duração dos sintomas (mais de 2 anos) e a consistência e características das fezes; a segunda parte seria preenchida pelo médico e incluía achados clínicos e laboratoriais que poderiam indicar a presença de uma doença orgânica. Os pacientes foram submetidos a uma série de exames diagnósticos, que diferenciariam aqueles com doenças orgânicas dos portadores da SII. Ao total foram incluídos 399 pacientes, sendo 209 identificados com doenças orgânicas, 108 diagnosticados com a síndrome e 26 pacientes com doença orgânica associada à evidência de SII. A pontuação era calculada utilizando a análise de regressão linear, a qual ajudou a identificar quais itens foram significativos para o diagnóstico e quais poderiam ser excluídos do sistema de pontuação final. O estudo mostrou resultados promissores, reiterando os achados de Manning de que a prevalência de sintomas comuns são bons determinantes da síndrome. A pontuação mínima para diagnosticar pacientes com a síndrome com 99% de exatidão foi de 44, possuindo sensibilidade de 64% e especificidade de 99%. Esse estudo demonstrou que com alguns exames laboratoriais, juntamente com uma boa anamnese e exames físicos minuciosos, o diagnóstico da SII pode ser feito com acurácia, diminuindo possíveis custos e os riscos para o paciente (Kruis *et al.* 1984).

Em 1988, no XIII Congresso Internacional de Gastroenterologia em Roma, um grupo de gastroenterologistas debateram sobre os métodos de diagnóstico para distúrbios gastrointestinais funcionais. Esse debate levou à criação e publicação do critério Roma em 1992 (Schmulson e Drossman, 2017). A primeira versão do critério, o Roma I, foi analisada e colocada à prova por diversos estudos, e, em alguns pontos, se mostrou insuficiente para o

diagnóstico de todos os distúrbios propostos. Devido a isso, em 1999, o comitê publicou a segunda versão, o critério Roma II (Lacy e Patel, 2017).

Diversas versões do critério Roma foram introduzidas durante os anos, sendo que a mais recente é o Roma IV (tabela 2), publicada no ano de 2016.

Tabela 1 — Critério Roma IV para diagnóstico da síndrome do intestino irritável.

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

1. Associada a defecação

2. Associado a uma mudança na frequência das fezes

3. Associado a uma mudança na forma (aparência) das fezes

Fonte: Rome Foundation (2016). Disponível em: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>. Acesso em: 07 nov. 2024

Como diferença principal entre o Roma I e o II pode-se citar a introdução do desconforto abdominal como sintoma, descrito como uma sensação incômoda não podendo ser caracterizada como dor, juntamente com a duração dos sintomas sendo redefinida para 12 semanas nos últimos 12 meses, mas sem necessidade de ser consecutivo (Camilleri, 2020).

Já entre o Roma II e o III houve uma redução do período de sintomas para pelo menos 3 dias por mês, com introdução de questionários padronizados para tornar o diagnóstico mais preciso. O desconforto foi menos enfatizado, voltando o foco à dor. Outra mudança significativa foi o acréscimo dos subtipos da SII, classificados em: SII predominantemente diarreica (SII-D), SII predominantemente constipante (SII-C), SII mista (SII-M) e SII-não classificada (SII-U) (Tabela 2), levando em consideração a anormalidade do hábito intestinal em relação a consistência — de acordo com a escala Bristol (Figura 5) — e número de evacuações (Drossman e Dumitrascu, 2006).

Tabela 2- Classificação dos subtipos da SII.

Subtipos	Características
SII com predomínio de constipação (SII-C)	- Fezes endurecidas em mais de 25% das evacuações (EB: 1 ou 2) - Fezes normais ou moles em menos de 25% das evacuações (EB: 6 ou 7)

SII com predomínio de diarreia (SII-D)	<ul style="list-style-type: none"> - Fezes soltas ou aquosas em mais de 25% das evacuações (EB: 6 ou 7) - Fezes normais ou duras em menos de 25% das evacuações (EB: 1 ou 2)
SII com hábito intestinal misto (SII-M)	<ul style="list-style-type: none"> - Alternância entre constipação e diarreia - Fezes endurecidas em mais de 25% das evacuações e fezes soltas em mais de 25% (EB: 1 ou 2 e 6 ou 7)
SII não-subtipada (SII-U)	<ul style="list-style-type: none"> - Não atende a critérios suficientes para ser classificado como SII-C, SII-D ou SII-M - Sintomas intestinais variáveis

EB: Escala Bristol

Fonte: Lacy et al., (2016) (Tradução nossa)

Figura 5- Escala de Bristol de consistência de fezes.



Fonte: Traduzido e adaptado de Rome Foundation (2016). Disponível em: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>. Acesso em: 07 nov. 2024

Como mudança principal no critério IV houve uma maior ênfase papel da interação cérebro-intestino, refletindo avanços na compreensão dos mecanismos fisiológicos subjacentes, além de modificações no critério temporal e retirada do termo desconforto abdominal por ter uma definição imprecisa em algumas línguas (Schmulson e Drossman, 2017). A tabela 3 apresenta as principais mudanças entre as versões dos critérios com ênfase na Síndrome do intestino irritável.

Tabela 3- Diferença entre os critérios Roma I-IV.

Critério/ Ano	Definição da SII	Sintomas principais	Duração dos sintomas	Principal mudança
Roma I (1992)	Distúrbio gastrointestinal com dor abdominal	Dor abdominal aliviada com evacuação, associada a alteração na frequência ou consistência das fezes	Sintomas presentes por pelo menos 3 meses, intermitentes ou contínuos	Primeira definição formal de SII com base em sintomas funcionais.
Roma II (1999)	SII como uma desordem funcional com dor e desconforto abdominal	Dor ou desconforto abdominal recorrente, aliviada com evacuação ou associada a alteração nas fezes (frequência ou consistência)	Pelo menos 12 semanas nos últimos 12 meses (não consecutivas)	Maior ênfase no desconforto abdominal, além da dor.
Roma III (2006)	SII como uma disfunção motora e sensorial do intestino	Dor ou desconforto abdominal recorrente associado a alteração na frequência ou consistência das fezes	Pelo menos 3 dias por mês nos últimos 3 meses	Expansão dos subtipos de SII (SII-D, SII-C, SII-M e SII-sem subtipo) e simplificação dos critérios temporais
Roma IV (2016)	SII como uma desordem da interação cérebro-intestino	Dor abdominal recorrente associada a defecação ou alteração na frequência/forma das fezes	Pelo menos 1 dia por semana nos últimos 3 meses, com sintomas iniciando pelo menos 6 meses antes do diagnóstico	Maior ênfase na dor abdominal e no papel da interação cérebro-intestino. Modificação do critério temporal para maior especificidade.

Fonte: Schmulson; Drossman (2017); Drossman; Dumitrascu (2006); Camilleri (2020); Lacy *et al.*, (2016)

O Roma IV, inclui a nova definição dos DGBI, que leva em consideração os fatores fisiopatológicos multifatoriais como a hipersensibilidade visceral, a motilidade intestinal, alterações da mucosa, o processamento do sistema nervoso central e a microbiota intestinal. Tal ferramenta de diagnóstico procura validar os sintomas relatados pelo paciente, sendo possível compreender melhor a patofisiologia da síndrome pela ótica de quem a possui. Além disso, o critério atual foi desenvolvido com uma abordagem multicultural, que procura assimilar experiências e crenças de pessoas de diferentes culturas ao redor do mundo para uma melhor análise dos distúrbios em pacientes de diversos países. Essa abordagem reconhece que a cultura desempenha um papel crucial na forma como os sintomas são vivenciados e tratados, tornando as diretrizes mais relevantes para pessoas de várias origens (Schmulson e Drossman, 2017).

Além disso, é considerado no critério IV que a dor abdominal pode ou não melhorar com a evacuação e a dor não necessariamente pode estar associada com mudanças específicas na consistência das fezes e na frequência de evacuação. Já os subtipos da SII são diagnosticados com base nos movimentos intestinais anormais, ao contrário do critério anterior, que levava em consideração todos os movimentos intestinais, sendo eles normais ou não. Esta mudança ajuda a ter uma percepção mais clara do tipo de síndrome que o paciente possui, sendo que os critérios são mais específicos e a análise é focada na anormalidade dos hábitos intestinais (Lacy e Patel, 2017).

Em 2008, o Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (NICE) do Reino Unido publicou uma diretriz clínica de diagnóstico e conduta de tratamento para a síndrome do intestino irritável. Segundo a diretriz, há um conjunto de sintomas que caracterizam a bandeira vermelha da SII e direciona os pacientes para uma avaliação mais profunda. Para isso, no período de 6 meses os seguintes sintomas devem estar presentes: Dor abdominal ou desconforto, inchaço e mudança no hábito intestinal. Segundo a última atualização (2017), para ser considerado o diagnóstico da SII o paciente deve manifestar dor ou desconforto abdominal que é aliviado pela defecação ou associado à alteração da frequência intestinal ou da forma das fezes. Estes devem ser acompanhados por pelo menos 2 dos 4 sintomas seguintes: passagem alterada das fezes (esforço, urgência, evacuação incompleta), distensão abdominal (mais comum em mulheres do que homens), distensão, tensão ou dureza — sintomas agravados pela alimentação — e passagem de muco. Como complemento aos sinais observados, são recomendados alguns exames para exclusão de outras doenças, como: Hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), e teste de anticorpos para doença celíaca (NICE, 2017).

Além do critério Roma e da diretriz NICE, que são ferramentas de diagnóstico baseadas

nos sintomas, diversos estudos avaliam o potencial de alguns exames laboratoriais para diagnosticar a SII. Os biomarcadores como a toxina distensora citoletal B (CdtB), vinculina, a análise da calprotectina fecal, a verificação dos níveis do fator ativador das células B (BAFF), níveis séricos de interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) podem ser utilizados como testes complementares para confirmar o diagnóstico da síndrome do intestino irritável (Mansoor *et al.* 2024).

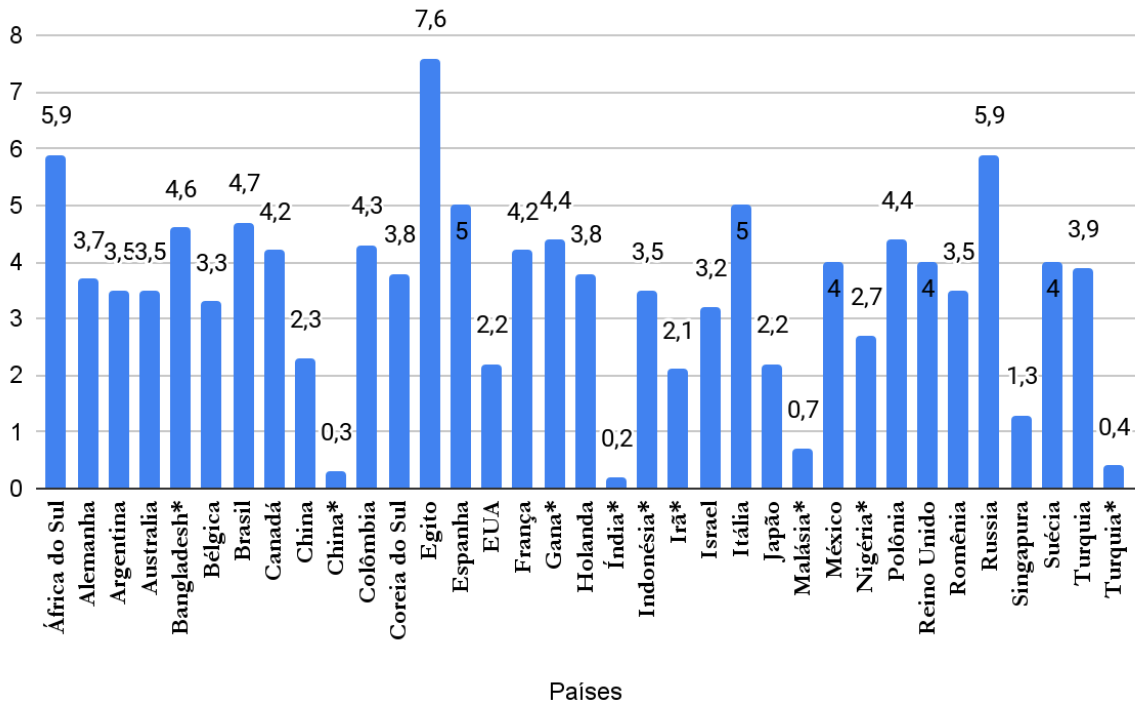
Apesar dos esforços, o protocolo para diagnóstico da SII ainda possui lacunas que necessitam ser preenchidas para que o processo seja menos danoso ao paciente e para que as despesas de tempo e dinheiro sejam diminuídas significativamente.

1.1.5 Epidemiologia, fatores de risco e agravantes

Estudos de prevalência da Síndrome foram realizados em todo o mundo. Tais estimativas variam significativamente a depender do critério diagnóstico utilizado, do número de amostras analisadas, métodos de coleta de dados, período do estudo, população estudada e até mesmo da situação econômica do local onde se situou a pesquisa. Mudanças nos fatores de risco e agravantes também são notados a depender do país e região estudados (Black e Ford, 2020).

A Fundação Roma realizou um estudo de epidemiologia global para determinar a prevalência da síndrome em 33 países de 6 continentes. O estudo foi o mais complexo realizado até os dias de hoje com relação a prevalência de distúrbios da interação intestino-cérebro. Foi iniciado em 2009 e sua publicação ocorreu apenas em 2021, sendo utilizado o critério Roma IV. No estudo foram incluídos os países: África do sul, Argentina, Alemanha, Austrália, Bangladesh, Bélgica, Brasil, Canadá, China, Colômbia, Coreia do Sul, Egito, Espanha, Estados Unidos, França, Gana, Holanda, Índia, Indonésia, Irã, Israel, Itália, Japão, Malásia, México, Nigéria, Polônia, Reino Unido, Romênia, Rússia, Singapura, Suécia e Turquia. Na coleta de dados foram aplicados questionários pela internet nos países que possuíam internet acessível, naqueles que o acesso não era viável foram aplicados os questionários por meio de entrevistas presenciais. Em dois países — China e Turquia — foram coletados dados tanto da internet quanto presenciais com propósito de comparação (Sperber, 2021). Na figura 6 estão dispostas as prevalências encontradas em cada país.

Figura 6- Gráfico de barras demonstrando a prevalência da Síndrome do Intestino Irritável em 33 países realizado pela Fundação Roma.



Fonte: Elaborada pela autora (Sperber, 2021).

*Dados coletados por meio de entrevistas presenciais

Neste estudo da Fundação Roma, a maior prevalência da Síndrome foi encontrada no Egito (7,6%), seguido da África do Sul e Rússia (5,9%). No Brasil a prevalência encontrada foi de 4,7%, sendo o país com mais diagnóstico da SII entre os países da América Latina incluídos no estudo — Argentina (3,5%) e Colômbia (4,3%) (Sperber, 2021).

Em revisão sistemática feita analisando os critérios de ROMA III e IV para diagnóstico da SII, Oka et al. (2020) encontraram divergências nas taxas de prevalência da síndrome. Ao utilizar o critério ROMA III a prevalência combinada entre 53 estudos foi de 9,2%. Em contraste, entre seis estudos que aplicaram os critérios de Roma IV foi significativamente menor em 3,8%, sugerindo que a natureza mais restritiva desses critérios pode levar a uma subestimação da prevalência da SII em pesquisas de base populacional.

Segundo Arnaout *et al.* (2023), em um estudo realizado em 15 países de baixa e média renda — Egito, Sudão, Paquistão, Síria, Sudão, Argélia, Líbia, Jordão, Iraque, Índia, Palestina, Iêmen, Marrocos, Sérvia, Bangladesh e Arábia Saudita — a prevalência média de SII foi de 25,2%, variando entre 6,2% e 44,2%, sendo mais alta nos países africanos em comparação com

caucasianos e asiáticos. Países como Sudão e Egito apresentaram as maiores taxas, com 29,2% e 28,9%, respectivamente.

Em relação a prevalência de acordo com a idade e o sexo, o diagnóstico da síndrome se mostrou significativamente maior em mulheres do que em homens com um *odds ratio* (O.R.) de 1,67 e com 95% do intervalo de confiança entre 1,53-1,82. Já no segundo parâmetro, o distúrbio tende a ser maior em pessoas entre 31 e 50 anos com prevalência de 32,5% aos 40 anos e 31,5% aos 50 (Arnaout *et al.*, 2023), mas tende a diminuir com o aumento da idade, sendo que para pessoas com mais de 50 anos, o O. R. foi de 0.75 se comparado com pessoas abaixo de 50 anos (Black e Ford, 2020).

Estudos recentes identificaram duas classes de fatores de risco para o desenvolvimento da SII: fatores modificáveis e não modificáveis. Os principais fatores modificáveis incluem escolhas do estilo de vida, como tabagismo, consumo de álcool, sedentarismo e insônia, além da microbiota intestinal que é passível de mudança (Chen *et al.*, 2024). O tabagismo mostrou ser um importante fator associado à ocorrência da síndrome já que o mesmo tem sido correlacionado a hipersensibilidade visceral e periférica, bem como causar modificações na motilidade gastrointestinal (Lundstrom; Manjer; Ohlsson, 2016). Já o consumo de álcool pode produzir danos à mucosa intestinal, promover o aumento da permeabilidade da membrana intestinal e aumento da sensibilidade visceral, bem como comprometimento da motilidade e alterações na composição da microbiota (Bode e Bode, 2003). Já a prática de atividade física é benéfica para a motilidade e saúde intestinal (Nilsson e Ohlsson, 2021) sendo comprovado que a cada dia de sedentarismo a chance de se desenvolver a SII é de 1,27 vezes maior que se comparado com pessoas que são fisicamente ativas (Sadeghian; Sadeghi.; Keshteli, 2018).

Já os fatores de risco não modificáveis incluem a predisposição genética, o sexo e a idade. O fator genético pode desempenhar um papel significativo, sendo indicado em alguns estudos que indivíduos com um histórico familiar de SII possuem um risco maior de desenvolver a síndrome (Black e Ford, 2020), sendo possível associar alguns casos familiares a deficiência congênita do gene sacarase-isomaltase que por meio do acúmulo de carboidratos não digeridos no cólon, provoca sintomas gastrointestinais típicos da SII (Garcia-Etxebarria *et al.*, 2018).

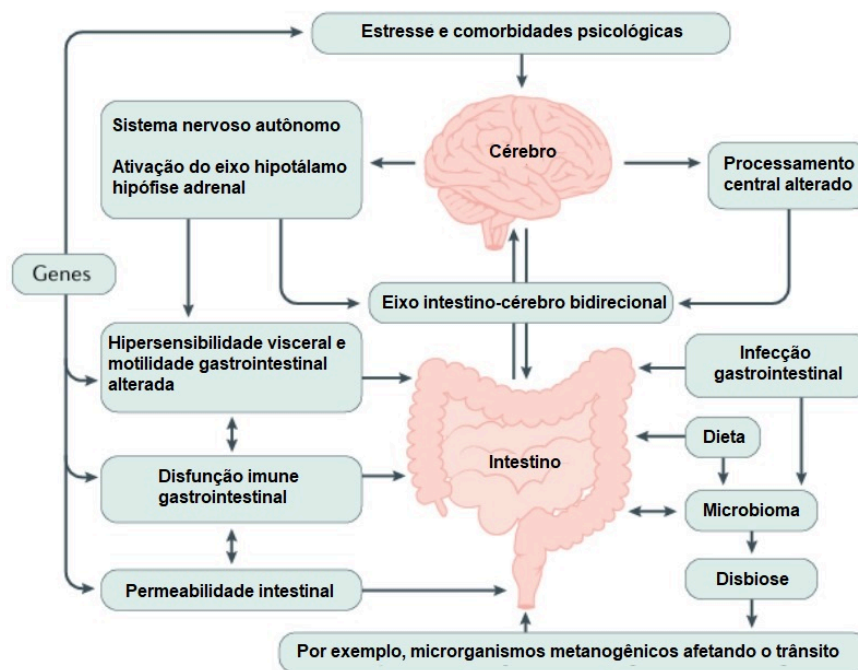
Os agravantes associados à síndrome podem variar a depender da cultura, aspectos socioeconômicos, estilo de vida e aspectos biológicos. Os fatores sociais e ambientais contribuem grandemente na piora da SII já que indivíduos com status socioeconômico mais baixo e antecedentes de migração podem ter uma maior prevalência de sintomas somáticos persistentes (Lovell *et al.*, 2012), além de que experimentam níveis mais altos de ansiedade e

estigma com a saúde, o que pode piorar a percepção dos sintomas e as estratégias de enfrentamento da síndrome (Von Dem Knesebeck; Barbek; Makowski, 2023). A saúde mental é outro fator chave no controle e tratamento da SII. Condições como ansiedade e depressão são prevalentes entre pacientes com a síndrome, particularmente mulheres, levando ao aumento da gravidade dos sintomas e à não resposta ao tratamento (Kim, 2022).

1.1.6 Patofisiologia

Atualmente, há algumas hipóteses que tentam explicar os sintomas e a patofisiologia da SII, levando em consideração a multifatorialidade do distúrbio, as principais são: desequilíbrio da microbiota, descontrole no eixo intestino-cérebro, fatores genéticos, infecções prévias e fatores dietéticos (Figura 7).

Figura 7- Esquema demonstrativo da hipótese da patofisiologia multifatorial da SII.



Fonte: Traduzido e adaptado de Black e Ford (2020).

1.1.6.1 A microbiota e a disbiose

Em toda a biosfera, diversas espécies se envolvem em associações, temporárias ou duradouras, para participar de atividades de significativa relevância ecológica e evolutiva. O ser humano, assim como outros animais, participa de relações simbióticas com diversos micróbios e vírus, evoluindo e se adaptando às diversidades encontradas no meio. Para esse superorganismo, se dá o nome de Holobionte (Gordon, 2013).

Diversos estudos procuram estudar essa simbiose e identificar os participantes dessa associação delimitando o papel que cada um exerce na saúde e na doença de seu hospedeiro. No início do século XX, o cientista Russo Eli Metchnikoff estudou o efeito do consumo de produtos lácteos fermentados na longevidade de fazendeiros da Bulgária, que viviam na precariedade e em condições climáticas extremas. Neste estudo, ele hipotetizou que os metabólitos bacterianos estariam produzindo um efeito anti-idade, contribuindo para a longa vida dos fazendeiros, e que seria possível substituir as colônias bacterianas patogênicas por bactérias boas apenas bebendo o leite fermentado. Ele então descobriu uma bactéria presente no leite fermentado da Bulgária a qual chamou de *Lactobacillus bulgaricus*. Seus estudos e teorias inovaram a microbiologia e imunologia, e seu trabalho lhe rendeu um Nobel em 1908 (Cresci e Bawden, 2015).

Já no século XXI, houveram progressos ainda maiores em relação ao assunto. O HMP, iniciado em 2008, objetivou a identificação de micro-organismos presentes no corpo humano, sequenciando o conjunto de genomas da microbiota, o microbioma. Estudos recentes estimam que a microbiota do trato gastrointestinal possui cerca de 100 trilhões de micro-organismos (Bidell; Hobbs; Lodise, 2022) e é composta por mais de 35 mil espécies bacterianas, com sua maioria concentrada no intestino grosso (Jandhyala *et al.*, 2015).

Diversas evidências sugerem que a composição da microbiota intestinal desempenha um papel chave na etiologia de várias doenças. Além disso, exerce uma função significativa na manutenção da homeostase por meio da modulação das vias metabólicas, da assimilação de nutrientes e da síntese de vitaminas (Dominianni, 2015). Apesar de sua serventia ao corpo humano, a contribuição da microbiota é subestimada, o que a levou a ser chamada de o “órgão esquecido” (Bidell; Hobbs; Lodise, 2022).

Atualmente o estudo da microbiota intestinal tem sido realizado tanto em pacientes saudáveis quanto em pacientes acometidos por alguma doença ou distúrbio. O principal motivo dessa abrangência de amostras em estudos seria a comparação dos resultados de ambos os grupos para se alcançar um consenso sobre qual seria a composição microbiológica “normal” e quais modificações a microbiota sofreria em processos patológicos (Gomaa, 2020).

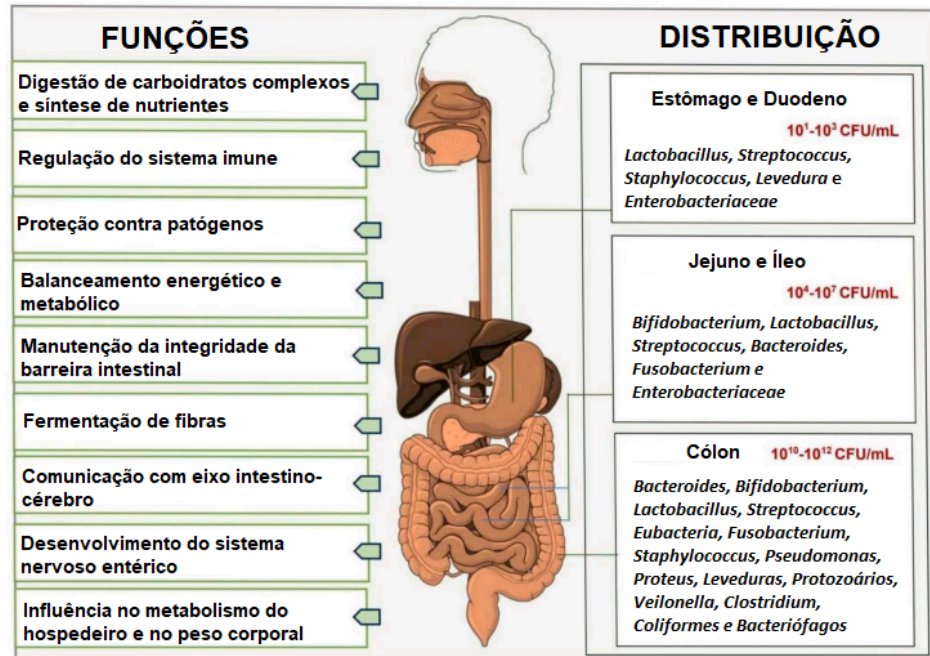
Apesar de ser composta também por vírus, fungos e arqueas, o estudo da microbiota é focado nas bactérias, dado a predominância desses micro-organismos se comparado aos outros (Bidell; Hobbs; Lodise, 2022). A microbiota intestinal é composta por diversas espécies de diversos filos bacterianos. Mais de 50 filos são reconhecidos por colonizar o intestino, porém, em vários estudos, notou-se que há uma predominância de dois filos específicos que representam cerca de 90% da população microbiana: *Bacteroidetes* e *Firmicutes* (Jethwani; Grover, 2019). A tabela 4 mostra os filos mais comuns encontrados em pessoas saudáveis e a figura 8 demonstra a distribuição do gêneros por todo o trato gastrointestinal.

Tabela 4- Descrição dos filos mais comuns em ordem decrescente de prevalência encontrados no trato gastrointestinal de pessoas saudáveis.

Filo	Descrição	Gêneros
<i>Bacteroidetes</i>	Gram-negativos e tipicamente anaeróbios obrigatórios;	<i>Bacteroides, Prevotella</i>
<i>Firmicutes</i>	Gram-positivos, geralmente anaeróbios obrigatórios;	<i>Clostridium, Enterococcus, Eubacterium, Faecalibacterium, Lactobacillus, Roseburia, Ruminococcus, Streptococcus</i>
<i>Actinobacteria</i>	Gram-positivos, tipicamente anaeróbios obrigatórios/facultativos;	<i>Bifidobacterium, Corynebacterium, Eggerthella</i>
<i>Proteobacteria</i>	Gram-negativos, na maioria, anaeróbios facultativos. Inclui muitas espécies patogênicas.	<i>Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Serratia</i>

Fonte: Adaptado e Traduzido de Bidell; Hobbs; Lodise (2022)

Figura 8- Distribuição dos gêneros de bactérias por todo o trato gastrointestinal e suas funções no organismo.

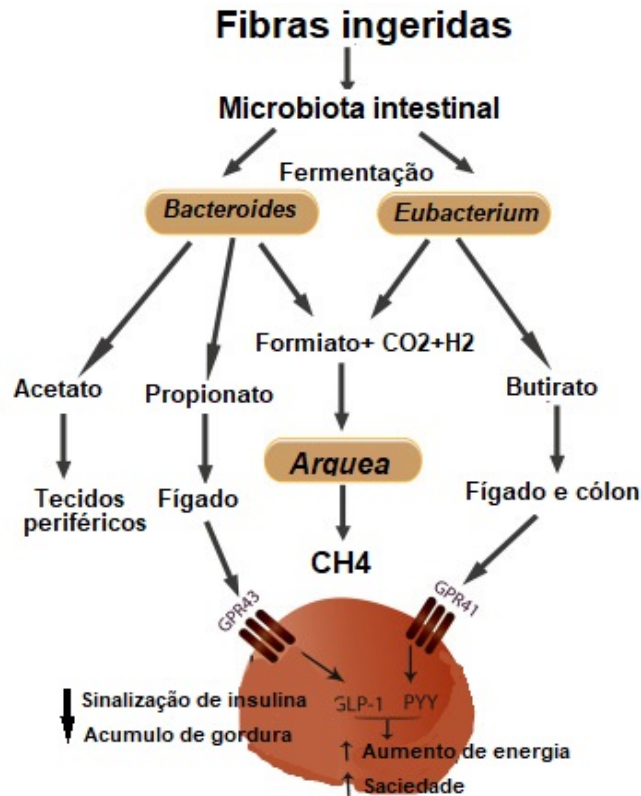


Fonte: Traduzido e adaptado de Lathakumari *et al.* (2024)

Desde o momento do nascimento, a microbiota é modulada de acordo com diversos fatores, como o ambiente, dieta, idade, gênero, local de habitação, estado de saúde e muitos outros, atingindo a maturidade aos 3 anos de idade (Jethwani e Grover, 2019). A microbiota intestinal possui a capacidade de gerar vários subprodutos metabólicos que influenciam a saúde humana de forma benéfica ou prejudicial, dependendo de sua interação com o hospedeiro, além disso pode impedir o estabelecimento de micro-organismos patogênicos (Gomaa, 2020).

No processo de digestão, a microbiota fermenta amidos não absorvidos, fibras insolúveis, celulose, hemicelulose, pectina e oligossacarídeos, transformando-os em ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) como o acetato, propionato e butirato. Os SCFAs são conhecidos por diversas funções: o butirato é utilizado pelos colonócitos como fonte de energia, o propionato é utilizado no fígado na gliconeogênese e o acetato circula por todo o corpo e pode servir como fonte alternativa de energia (Figura 9) (James *et al.*, 2020).

Figura 9 - Esquema ilustrando a síntese e utilização dos ácidos graxos de cadeia curta produzidos pela microbiota intestinal.



Fonte: Adaptado de Pant et. al. (2023) (Tradução nossa)

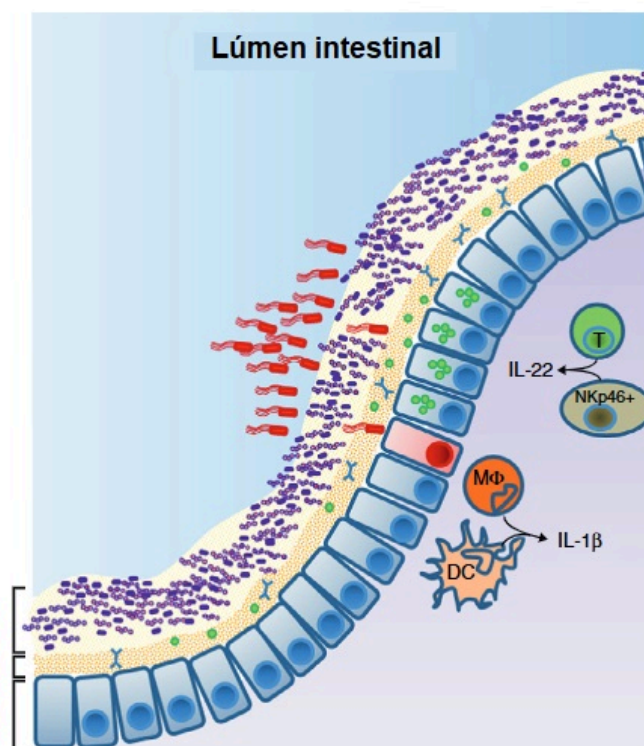
Além disso, outro papel importante dos SCFAs ocorre localmente no intestino, onde aumenta a expressão do triptofano hidroxilase (TPH), enzima que catalisa a produção de serotonina (5-HT), presente nas células enterocromafins (ECs) (Reigstad *et al.* 2015). As ECs são um tipo especializado de células epiteliais do intestino capazes de produzir 5-HT em resposta a metabólitos produzidos no lúmen intestinal e estímulos da microbiota intestinal (Bellono *et al.*, 2017).

Outra atribuição das bactérias intestinais, mais especificamente do gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, é a síntese de vitaminas da classe B e K. As bactérias ácido lácticas (LAB), são capazes de biossintetizar a riboflavina (B2), vitamina essencial no metabolismo celular, sendo a precursora de coenzimas como o mononucleotídeo de flavina (FMN) e dinucleotídeo de flavina adenina (FAD), importantes transportadores de hidrogênio em reações de oxi-redução (LeBlanc *et al.*, 2013). Além disso, foi demonstrado que cepas de *Bifidobacterium*, como *B. adolescentis*, produzem quantidades significativas de folato (B9), com algumas cepas produzindo cerca de 41 a 82 ng/ml (Pompei *et al.*, 2007).

A microbiota intestinal também possui a função de proteger o hospedeiro contra micro-organismos patogênicos, inibindo seu crescimento por diversos mecanismos de competição, como consumir todo o nutriente disponível, produzir bacteriocinas e modificação de pH (Rinninella *et al.*, 2019).

A comunidade microbiana ajuda a proteger o hospedeiro contra invasões nocivas, compondo uma rede de defesa de três camadas contra patógenos. A primeira é uma camada de micróbios comensais atuando como um saturador, consumindo os recursos disponíveis. A segunda camada é uma barreira mucosa que recebe o estímulo da microbiota por meio de Padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), que a modula para produzir mucina, Imunoglobulina A (IgA) e peptídeos antimicrobianos. A última camada é uma defesa ativa contra invasores que ultrapassaram os dois primeiros níveis. Os micro-organismos comensais atuam melhorando os mecanismos imunológicos promovendo a produção de citocinas como pró-interleucina 1 β , que são ativadas em interleucina 1 β (IL-1 β) após o contato com o micro-organismo patogênico. Além disso, a microbiota auxilia na diferenciação do T Helper 17 (Th17) e na expressão da interleucina 22 (IL-22) que desempenham um papel crucial na regulação da resposta imune e inflamatória e mediando funções celulares (Figura 10) (Khosravi e Mazmanian, 2013).

Figura 10- Imagem ilustrativa das camadas protetoras no lúmen intestinal.



Fonte: Traduzido e adaptado de Khosravi e Mazmanian (2013).

Já a integridade da parede intestinal é também mantida com o auxílio da microbiota. Alguns estudos demonstram que a bactéria *Bacteroides thetaiotaomicron*, do filo *Bacteroidetes*, pode induzir a expressão da pequena proteína rica em prolina 2a (SPRR2A) que é utilizada na manutenção dos desmossomos nas vilosidades epiteliais e pode seletivamente matar bactérias gram-positivas ao se ligar nos lipídeos de membrana e levar a permeabilização e quebra da membrana bacteriana. Além disso, as vias de sinalização mediadas por receptores do tipo Toll 2 (TLR2), que são estimuladas pelos peptidoglicanos da parede celular bacteriana, auxiliam as junções firmes (TJ) a se manterem unidas, garantindo que a barreira intestinal permaneça eficaz e impedindo que substâncias nocivas vazem para a corrente sanguínea. Do mesmo modo, as cepas GG de *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) são capazes de produzir as proteínas p40 e p75 que protegem as células em processos de apoptose induzidos por inflamação, utilizando as vias do receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR) e da proteína C quinase (PKC) (Jandhyala *et al.*, 2015).

A modulação imunológica realizada pelos micro-organismos é a chave para uma colonização equilibrada e pacífica. Estudos recentes indicam que diversas moléculas imunomoduladoras são expressas por bactérias comensais e podem estar envolvidas no desenvolvimento do sistema imune do hospedeiro. Um exemplo seria a espécie *Bacteroides fragilis*, que produz o polissacarídeo A (PSA), que ao ser capturado pelas células apresentadoras de antígenos (APCs) podem desencadear a ativação de células T reguladoras (T_{regs}), que por sua vez são capazes de controlar ataques do sistema imune às bactérias comensais do intestino. Além disso, foi comprovado que ZPS são capazes de induzir as células T $CD4^+$ a produzir interleucina 10 (IL-10), que é capaz de defender o hospedeiro contra doenças inflamatórias intestinais tanto *in vitro* quanto *in vivo* (Mazmanian e Kasper, 2006).

Outro modulador importante é a proteína Zonulina, que é uma reguladora da permeabilidade intestinal que modula as junções firmes intercelulares permitindo que moléculas maiores entrem e saiam da corrente sanguínea (Collen, 2016). Essa proteína regula a permeabilidade intestinal por meio da Proteína C quinase (PKC) que causa alterações nos microfilamentos de actina, quebrando a proteína ZO-1, que é uma proteína associada a membrana responsável por manter a aderência basolateral célula-célula se conectando a outras proteínas transmembranas como a ocludina, claudina e aos citoesqueletos de actina (Veres-Székely *et al.*, 2023). Uma molécula semelhante à zonulina é produzida pela bactéria patogênica causadora da cólera, a *Vibrio cholerae*. Essa molécula, chamada toxina *zonula occludens* (Zot), afeta as junções firmes, mimetizando os efeitos da zonulina em função dos patógenos invasores, causando uma maior permeabilidade celular, levando então à diarreia

aquosa comum nos quadros de cólera, que acaba levando os patógenos para fora do hospedeiro e contaminado o ambiente externo (Fasano, 2011).

O desequilíbrio da microbiota pode assemelhar-se a uma versão branda da cólera, instigando o sistema imunológico a liberar zonulina e tentar “limpar” o ambiente intestinal de micro-organismos invasores. Essa reação de “abertura” das células intestinais pode deixar a mucosa vulnerável à entrada de moléculas para a corrente sanguínea como o LPS bacteriano, podendo causar uma inflamação branda e crônica. Além disso, a alta permeabilidade permite a saída de água da corrente sanguínea para o lúmen intestinal, podendo causar diarreias inexplicáveis, assim como ocorre na SII (Collen, 2016, p.141).

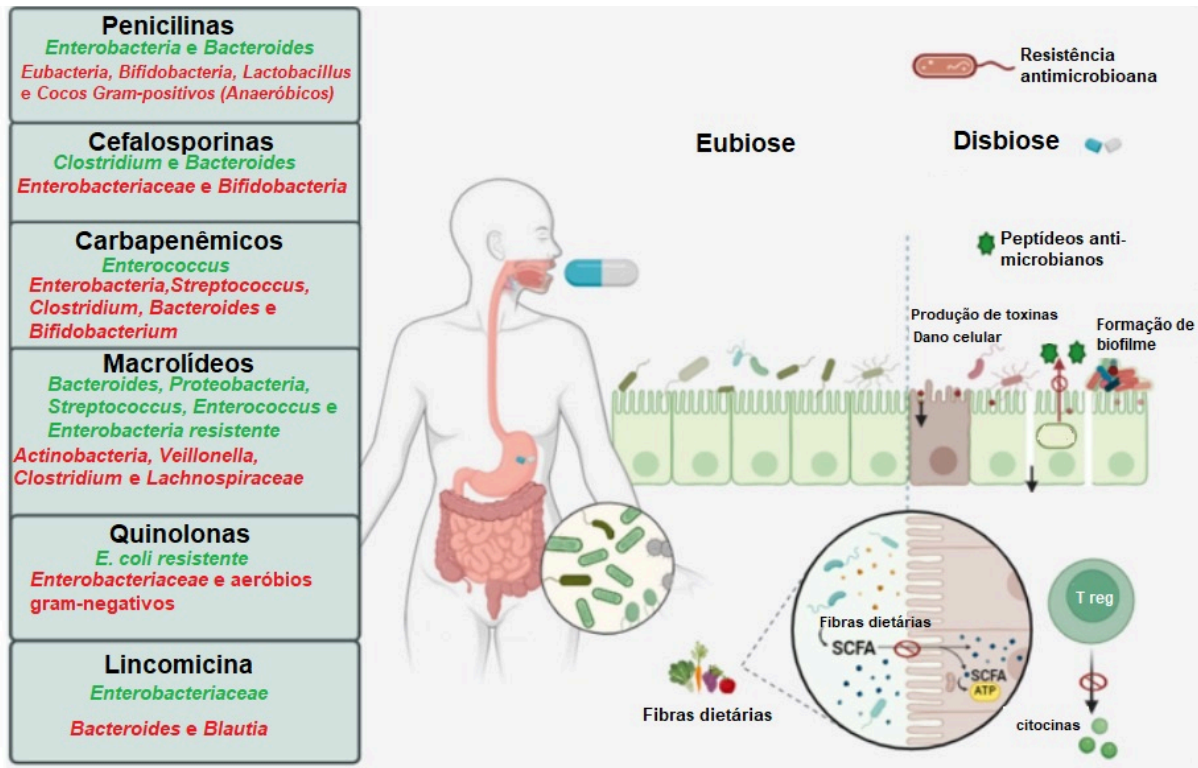
A disbiose ocorre quando o ecossistema microbiano entra em desequilíbrio seja pela qualidade ou quantidade dos micro-organismos presentes. Esse desequilíbrio pode ocorrer por diversos motivos, como o uso inadequado de antibióticos, infecções anteriores, dieta, estresse, alcoolismo, entre outros (Bidell; Hobbs; Lodise, 2022).

Um marcador importante da disbiose tem sido estudado: a *Proteobacteria*. O aumento das espécies deste filo, como *Escherichia coli* e *Klebsiella* — que pode aumentar de menos de 10% em indivíduos saudáveis para 20-30% naqueles com disbiose — têm sido associados a distúrbios metabólicos, inflamações crônicas e desenvolvimento de câncer (Shin; Whon; Bae, 2015).

O uso inadequado de antibióticos, principalmente aqueles de amplo espectro, pode causar danos significativos à microbiota intestinal, levando a problemas de saúde de curto a longo prazo (Dethlefsen *et al.*, 2008). Análises feitas em adultos que foram tratados com antibióticos como a ciprofloxacina e a amoxicilina mostram que a composição da microbiota do paciente sofreu mudanças em até 12 semanas após o término do tratamento. Alguns antibióticos com meia-vidas mais curtas, como a clindamicina, causaram danos à microbiota que duraram cerca de 2 anos após a terapia (Lathakumari *et al.* 2024). Essas modificações podem culminar em diarreia associada a antibióticos (AAD) e, ocasionalmente, em complicações gastrointestinais graves, como a colite relacionada ao *Clostridium difficile* (De La Cochetière *et al.* 2005).

As mudanças mais significativas em relação à disbiose causada por antibióticos são: resistência elevada a antibióticos, geração de toxinas, comprometimento celular, desenvolvimento de biofilme, comprometimento do muco e entrada de patógenos, desregulação da síntese de citocinas por células T_{reg}, além da diminuição da produção dos peptídeos antimicrobianos derivados de genes AMP e síntese de ATP a partir de ácidos graxos de cadeia curta (Figura 11) (Lathakumari *et al.* 2024).

Figura 11 - Esquema da relação entre os antibióticos e a diminuição (em vermelho) e o aumento (em verde) dos micro-organismos da microbiota, e comparação de um metabolismo eubiótico com um metabolismo disbiótico.



Fonte: Adaptado de Lathakumari *et al.* (2024) (Tradução nossa).

Dada a importância da microbiota no metabolismo e na imunidade é evidente que seu desequilíbrio pode levar a sérias consequências na saúde do hospedeiro. A relação entre a disbiose e o surgimento da SII será investigada no decorrer deste estudo.

1.1.6.2 Eixo microbioma-intestino-cérebro

As interações entre o sistema nervoso central e o sistema nervoso entérico são foco de diversos estudos para desvendar a fisiopatologia de distúrbios gastrointestinais funcionais (Barbara *et al.*, 2016). Essa interação eixo microbioma-intestino-cérebro é complexa e essencial para o controle das funções intestinais. A comunicação entre o cérebro e o intestino é bidirecional e é integrada pelo sistema nervoso central (SNC), o sistema nervoso autônomo (SNA), o sistema nervoso entérico (SNE) e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (Raskov *et al.*, 2016).

O sistema nervoso entérico também é conhecido como “o segundo cérebro”, recebendo esse nome pela grande quantidade de neurônios em seu domínio e por conseguir funcionar

independentemente do SNC (Dicks, 2024). O SNE se estende por todo o trato gastrointestinal, incluindo também o pâncreas e a vesícula biliar. Todas as funções gastrointestinais são controladas por um variado conjunto de células, sendo estas as células da glia entérica, células gliais e os neurônios entéricos. Estima-se que o SNE possua cerca de 10^7 a 10^8 células nervosas que são organizadas em plexos, sendo que no intestino os dois principais são o plexo submucoso e o mioentérico. O plexo mioentérico desempenha um papel principal nas funções contráteis da musculatura externa, enquanto os neurônios motores associados ao plexo submucoso são pertinentes à regulação das funções secretomotoras e vasomotoras dentro do canal mucoso. (Frauches *et al.*, 2016).

O SNA conduz sinais ao resto do corpo por meio de duas divisões principais, o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático, que são responsáveis por efeitos inibitórios e excitatórios. O principal nervo que conecta o cérebro ao intestino é o Vago. O mesmo possui milhares de terminações nervosas, sendo que 80% destas são aferentes, ou seja, levando sinais nervosos do intestino ao cérebro, e outros 20% são eferentes, fazendo o caminho inverso (Raskov *et al.*, 2016).

Já o eixo HPA desempenha um papel na regulação do estresse. O hipotálamo inicia a resposta ao estresse que secreta o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que por sua vez estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) da glândula pituitária aumentando, em última instância, a produção de cortisol nas glândulas adrenais (Pappachan; Fernandez; Stratakis, 2023). Os neurônios hipotalâmicos que se encontram no núcleo paraventricular parvocelular e no núcleo de Barrington têm conexões funcionais com o cólon, formando parte da via cérebro-intestino. Tais conexões são cruciais para mediar as ações relacionadas ao estresse na função motora do cólon, que podem ocorrer independentemente da ativação do eixo HPA, modulando os neurônios catecolaminérgicos por meio de projeções do tronco cerebral e da medula espinhal. Essa modulação afeta a motilidade colônica durante o estresse por meio da inervação no cólon descendente (Kano *et al.*, 2017).

O cortisol, por sua vez, é um hormônio esteroide que tem como função controlar diversos processos fisiológicos como regulação metabólica, controle de inflamação e resposta ao estresse. No entanto, o excesso de cortisol também pode perturbar o equilíbrio microbiano, potencialmente levando à disbiose e distúrbios gastrointestinais associados (Zaystoff; Uwiera; Inglis, 2020).

Dessa forma, a comunicação do cérebro com o intestino ocorre por meio de uma comunicação hormonal e neural. A mucosa intestinal possui células para receber e enviar sinais pelas vias de comunicação que são as células Enterocromafins (ECs) e as células Dendríticas

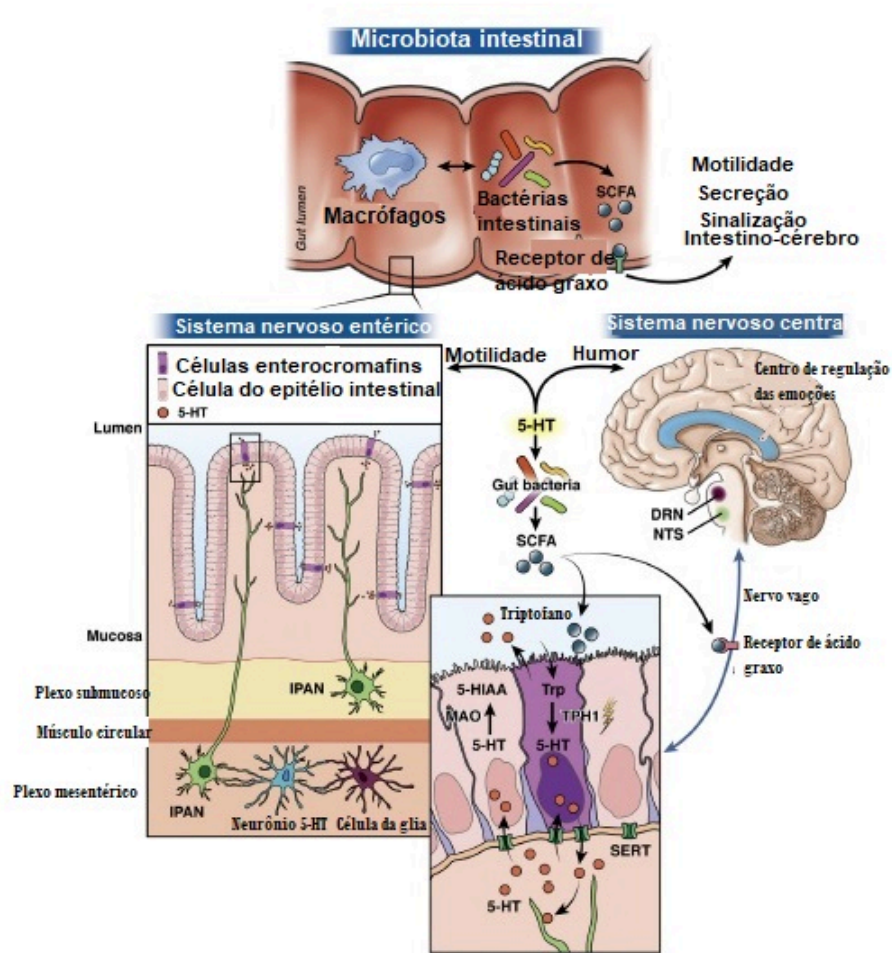
(DC), as quais liberam substâncias transmissoras, tais como a Serotonina (5-HT), a somatostatina, e colecistocinina. Esses transmissores neuroendócrinos, quando dispensados no lúmen intestinal, podem influenciar o comportamento da microbiota local. Em contrapartida, a microbiota também produz substâncias químicas, que podem atuar como hormônios ou neurotransmissores chamados de oligopeptídeos e monoaminas, que são capazes de enviar sinais aferentes pelo nervo vago (Raskov *et al.*, 2016).

A serotonina é um importante neurotransmissor que possui função tanto inibidora e estimulante e pode influenciar quase todas as funções cerebrais. Como afirma Silva e Andrade (2008): “ [...] a serotonina regula o humor, o sono, a atividade sexual, o apetite, o ritmo circadiano, as funções neuroendócrinas, a temperatura corporal, a sensibilidade à dor, a atividade motora e as funções cognitivas”. Cerca de 95% da serotonina do corpo é encontrada no trato gastrointestinal, sendo produzida pelas células enterocromafins a partir de seu aminoácido precursor, o triptofano. No intestino a serotonina atua controlando a motilidade podendo induzir contrações ou relaxamento, ativando neurônios que iniciam os reflexo peristálticos, transmissão de informações sensoriais como a náusea e desconforto e influenciando na secreção de fluidos (Sikander; Rana; Prasad, 2009).

Outro fator significativo desta interação é a microbiota intestinal. Em um indivíduo saudável, existem mais de 1.000 espécies distintas de bactérias no trato gastrointestinal, com sua maioria localizada no lúmen do intestino grosso. Em condições homeostáticas saudáveis, o microbioma auxilia no metabolismo, na digestão e na imunomodulação do organismo (Bidell; Hobbs; Lodise, 2022). Além disso, os SCFAs produzidos pela microbiota intestinal favorecem a expressão de TPH, conseqüentemente catalisando a produção de serotonina pelas células enterocromafins.

Dessa forma, a microbiota intestinal pode afetar significativamente a produção de serotonina entérica e conseqüentemente a comunicação entre intestino e cérebro, alterando o humor por meio da sinalização com as fibras aferentes vagais, que transmitem sinais ao núcleo do trato solitário (NTS) e ao núcleo dorsal da rafe (DRN), que contém a maioria dos neurônios serotoninérgicos do sistema nervoso central. Essas regiões se envolvem com redes neurais que modulam as respostas emocionais, afetando assim a regulação do humor. É possível alterar também as funções intestinais, por meio dos receptores serotoninérgicos envolvidos na modulação da motilidade, secreção e sinalização intestino-cérebro (Reigstad *et al.* 2015) (Figura 12).

Figura 12- Esquema ilustrando a influência da serotonina no eixo microbiota-intestino-cérebro.



Fonte: Traduzido e adaptado de Margolis et al. (2021)

Levando em consideração tais informações, a SII pode ser provocada por um desequilíbrio no eixo microbiota-intestino-cérebro, seja por meio de uma disbiose que pode alterar a fermentação de SCFAs e consequentemente a síntese de 5-HT. Outra hipótese seria relacionado a um dos gatilho para uma crise na síndrome do intestino irritável, o estresse. O excesso de cortisol liberado em resposta a um fator estressante qualquer pode causar disbiose, hiperalgesia, aumento da motilidade intestinal e da permeabilidade da mucosa, diarreia e sintomas psicológicos, como a ansiedade (Kano *et al.*, 2017), transformando essa cascata de eventos em um ciclo vicioso auto sustentável, assim como reitera Howship:

“Mas a verdade é que um efeito invariavelmente induz outro, até que finalmente uma longa cadeia de consequências se apresente, como a princípio, dificilmente se suspeitaria que pudesse ter surgido de uma causa, em si mesma aparentemente tão insignificante. (Howship, 1830 p.8, tradução nossa)”

1.1.6.3 Fatores dietéticos

A dieta é um fator importante no desenvolvimento e no controle da síndrome. Pacientes diagnosticados com a SII relatam desconforto após a ingestão de alguns tipos de alimentos, como: leite e derivados, produtos derivados do trigo, repolho, cebola, feijão, grãos e frituras. Esses alimentos pertencem a uma classe chamada FODMAP, que significa: oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e poliois fermentáveis (El-Shalhy; Hatlebakk; Hausken; 2019). Esses alimentos possuem um grupo de hidratos de carbono de cadeia curta que são rapidamente fermentados no intestino de pessoas com doenças gastrointestinais. Essa fermentação acelerada causa um aumento na produção de gases e na diminuição do pH devido ao acúmulo de lactato, o que pode levar a uma exacerbação da hipersensibilidade visceral e aumento de citocinas pró-inflamatórias (Batista; Xavier; Silva, 2022). Em diversos estudos, intervenções dietéticas com baixo teor de FODMAP se mostraram eficazes em aliviar os sintomas recorrentes em até 70% dos pacientes (McIntosh *et al.*, 2017).

Apesar da maioria dos pacientes com SII não possuírem marcadores sorológicos, de mucosa ou genéticos para doença celíaca, foi demonstrado uma melhora nos sintomas ao retirar o glúten de suas dietas. Essa reação específica é chamada de sensibilidade ao glúten não celíaca (Holtman; Ford; Talley, 2016). Em um estudo randomizado, um grupo de pacientes com SII-D recebeu uma dieta sem glúten por 4 semanas, e outro grupo uma dieta com glúten pelo mesmo período. Ao final do estudo, foi mensurada a permeabilidade intestinal medindo os níveis de excreção de lactulose e manitol. A permeabilidade foi maior naqueles que receberam a dieta com glúten. Além disso, pacientes que ingeriram glúten possuíam um nível menor de expressão da proteína ZO-1, claudina-1 e ocludina, o que sugere que o glúten tem um papel importante no enfraquecimento da barreira intestinal (Vazquez-Roque *et al.*, 2023).

A má digestão de dissacarídeos dietéticos — carboidratos formados pela combinação de dois monossacarídeos através de uma ligação glicosídica — pode ser um fator estimulante dos sintomas da SII. Essa má digestão pode causar aumento na produção de gás devido a fermentação bacteriana e casos de diarreia osmótica, quando os açúcares não digeridos permanecem no intestino levando à retenção osmótica da água. Essa dificuldade na quebra dessas moléculas se dá pela deficiência das dissacaridasas — enzimas que hidrolisam os dissacarídeos no processo de digestão — como a lactase, que quebra a lactose e a sacarase-isomaltase que quebra sacarose e amido. Cerca de 4% dos pacientes com SII possuem deficiência dessas enzimas (Ford *et al.*, 2020).

Além das dietas citadas anteriormente, outro gatilho importante é o consumo de bebidas

alcoólicas, cuja ingestão crônica afeta a motilidade gastrointestinal, comprometendo a integridade da mucosa intestinal — o que acaba por dificultar a assimilação de nutrientes e induzir respostas inflamatórias. Alguns estudos demonstram que o consumo moderado e esporádico do álcool não é um problema, contudo pacientes que faziam uso diário ou já foram etilistas no passado tinham uma maior chance de desenvolver a síndrome e frequentemente relatam dor abdominal, diarreia, inchaço, náuseas e indigestão após o abuso do álcool (Reding, 2013).

É comprovado também que a dieta pode modular a microbiota do hospedeiro. Dietas de longo prazo com altos índice de gordura animal estão associadas ao aumento de *Bacteroides* enquanto em dietas ricas em carboidratos há o aumento de *Prevotella* spp. Considerando isso, a dieta pode ter um efeito positivo ou negativo na microbiota, que por sua vez podem mediar os efeitos da dieta e desencadear os sintomas da síndrome (Bhattarai; Pedrogo; Kashyap, 2016).

1.1.6.4 Fatores genéticos

Estudos genéticos com foco na síndrome do intestino irritável ainda são insuficientes para detectar efeitos de risco genético modestos da SII. Contudo, alguns estudos com uma abordagem completa do genoma encontraram ligações com uma área específica do cromossomo 9, o locus 9q31.2, o alelo C de rs10512344 — que é um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) — foi identificado como o alelo de risco associado a uma maior probabilidade de desenvolver a síndrome do intestino irritável em mulheres, correlacionando-o com casos de constipação (Bonfiglio *et al.*, 2018).

Outra mutação encontrada que pode estar relacionada a SII é do gene SCN5A. Esse gene codifica a produção de canais iônicos de sódio. Esses canais iônicos podem controlar várias funções no corpo, incluindo como os músculos se contraem e como os nervos enviam sinais. Sabe-se que esses canais podem ser encontrados nas células intersticiais de Cajal — controlam o movimento intestinal, sendo conhecidos como marca-passo intestinal — e no músculo liso circular intestinal. Essa mutação é frequentemente associada à síndrome congênita do QT longo, mas atualmente tem sido relacionada também a dores abdominais (Holtman; Ford; Talley, 2016).

O gene da sacarase-isomaltase, pode exibir mutações em variantes hereditárias recessivas da intolerância à sacarose. Sendo tipificada pela diarreia, dor abdominal e inchaço, constitui um candidato altamente promissor para envolvimento na predisposição à síndrome do intestino irritável. As enzimas codificadas por esse gene possuem um papel chave na digestão

de amido e sacarose, e o seu comprometimento funcional leva o acúmulo de carboidratos no intestino e consequentemente a uma diarreia osmótica, além de aumentar a fermentação bacteriana levando a uma maior produção de ácidos graxos de cadeia curta e gases. Em um estudo genômico de caso-controle com 1887 pessoas, a deficiência congênita da sacarase-isomaltase foi mais detectada em pacientes com a SII do que nos controles. Essa descoberta pode ajudar na identificação de indivíduos com risco de desenvolvimento da SII e contribuir para personalizar as opções de tratamento num subconjunto de pacientes (Henström *et al.*, 2016).

1.1.6.5 Síndrome do intestino irritável pós-infecção

O surgimento da SII pode ser dividido em dois subconjuntos: um surgimento esporádico e o surgimento pós gastroenterite. Os pacientes do primeiro caso relatam que os sintomas surgem gradualmente e sem que nenhum evento marcante tenha ocorrido para desencadear a síndrome. Já a síndrome do intestino irritável pós-infecciosa (SII-PI) se manifesta em pacientes antes saudáveis, após um episódio de gastroenterite aguda (El-Shalhy; Hatlebakk; Hausken; 2019).

Enterites bacterianas causadas por *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica*, *Shigella sonnei* e *Escherichia coli* O157:H7 têm sido associadas ao desenvolvimento da SII pós-infecciosa (SII-PI). Estudos anteriores demonstraram que a prevalência da SII-PI é de 11,5% com base em 45 estudos envolvendo 21.421 participantes que tiveram exposição prévia à enterite infecciosa (Klem *et al.*, 2017).

Experimentos realizados em roedores demonstraram que a intensidade da inflamação está associada à intensidade da hipersensibilidade visceral resultante, que pode representar um dos mecanismos fundamentais para o surgimento dos sintomas da SII (Holtman; Ford; Talley, 2016).

Estudos mostram que entre 3% a 31% das pessoas com gastroenterite podem desenvolver a síndrome. Alguns fatores de risco podem aumentar a chance de um paciente desenvolver a SII, como: ser do sexo feminino, possuir transtornos psicológicos como ansiedade e depressão. Além disso, a gravidade da infecção — presença de sangue nas fezes e diarreia presente por mais de 7 dias — pode determinar a manifestação da síndrome (Singh e Lembo, 2021).

1.1.7 Tratamentos

Como consequência do desconhecimento da patofisiologia, diversos tratamentos são utilizados na tentativa de diminuir o desconforto do paciente, procurando mitigar os sintomas mais incômodos, no entanto, estes raramente são suficientemente efetivos (Holtman; Ford; Talley, 2016).

Intervenções terapêuticas que visam restaurar o equilíbrio microbiano têm mostrado promessas significativas. O uso de probióticos e prebióticos, por exemplo, tem sido estudado extensivamente, com evidências sugerindo que certas cepas probióticas podem melhorar os sintomas da SII ao modular a composição da microbiota e reduzir a inflamação intestinal (Singh e Lembo, 2021). Probióticos são micro-organismos vivos, em geral bactérias produtoras de ácido lático e leveduras do gênero *Saccharomyces*, que quando consumidos em quantidades adequadas podem fornecer benefícios ao hospedeiro (Moraes-Filho e Quigley, 2015). Já prebióticos são componentes alimentares não digeríveis benéficos para a saúde já que podem modificar a composição e/ou atividade dos micro-organismos residentes no intestino humano (Davani-Davari *et al.*, 2019).

Além disso, a interação entre a dieta e a microbiota intestinal é um campo de estudo crucial, sendo que a adequação da dieta, como a adoção de dietas de baixo teor de FODMAP tem se mostrado eficaz em aliviar os sintomas ao alterar o perfil microbiano e reduzir a produção de gás intestinal (Dimidi *et al.*, 2017). Essa intervenção dietética representa uma estratégia nutricional que tem sido amplamente utilizada entre profissionais de saúde, e possui três fases distintas. Inicialmente, os alimentos caracterizados por altas concentrações de FODMAPs são eliminados e substituídos por aqueles que possuem baixos níveis de FODMAPs. Posteriormente, os alimentos que foram excluídos anteriormente são reintroduzidos sistematicamente para avaliar a tolerância do indivíduo a cada categoria específica de alimentos. Em última análise, ocorre a fase de manutenção, na qual a ingestão dos subgrupos que o indivíduo pode tolerar é mantida para facilitar o controle dos sintomas a longo prazo (Martins; Pequito; Baltazar, 2020).

Tabela 5- Alimentos relacionados a restrição dietética dos FODMAPs.

Eliminar (alto teor de FODMAP)	Moderar (médio teor de FODMAP)	Manter (baixo teor de FODMAP)
Frutas		
Maçã, damasco, abacate, amora, cereja, figo, sucos de fruta, lichia, manga, nectarina, pêra, caqui, ameixa, melancia.	Abacate, chips de banana, coco ralado, toranja, romã, uva passa.	Banana, mirtilo, uva, melão, kiwi, limão, limão-galego, laranja, maracujá, abacaxi, framboesa, ruibarbo, carambola, morango.
Vegetais		
Aspargo, alcachofra, beterraba, couve-flor, chicória, milho, alho, cebolinha verde (a parte branca), cogumelo, quiabo, cebola, ervilha, ervilha.	Alcachofra, brócolis, couve, abóbora, aipo, repolho verde, couve lombarda, batata doce, tomate.	Broto de alfafa, broto de feijão, pimentão, cenoura, pimenta, pepino, berinjela, endívia, erva-doce, feijão verde, couve, alho-poró, alface, azeitona, tomate, cebolinha verde (parte verde), espinafre, abobrinha, acelga, nabo, abobrinha.
Amido e Legumes		
Cevada, cuscuz, feijão, centeio, soja, trigo	Trigo mourisco, grão de bico enlatado, aveia sem glúten, lentilha enlatada, pão sovado.	Pão de milho sem glúten, pão de milho, pão sem glúten, farinha sem glúten, massa sem glúten, painço (ou milho miúdo), quinoa, arroz, tapioca, tofu.
Lácteos		
Coalhada, queijo cottage, pudim, sorvete, leite (vaca, cabra, ovelha), nata, leite de soja, iogurte.	Manteiga, leite de coco, leite sem lactose, leite de arroz, chantilly	Queijo de trigo, queijo feta, queijo mozzarella, queijo parmesão, cheddar e queijo suíço.
Grãos e Nozes		
Caju, pistache	Amêndoas, semente de linhaça, avelã.	Nozes, semente de chia, noz macadâmia, amendoim, manteiga de amendoim, pinhão, sementes de gergelim, semente de girassol, nozes.
Carnes		
Carnes processadas que contêm trigo, alho, cebola.	Carne de boi, carne de frango, carne de pato, ovos,	

	peixe, cordeiro, carne de porco, frutos do mar, tofu, peru.	
--	---	--

Condimentos e Enlatados

Condimentos que contêm trigo, alho, cebola, ketchup, maionese, mostarda, molho japonês, massa de tomate.	Vinagre balsâmico (aromático).	Vinagre feito de champanhe, molho de peixe, suco de limão, óleos diversos, molho de ostra, vinagre de vinho tinto, molho de soja sem glúten, vinagre feito de vinho branco.
--	--------------------------------	---

Ervas e Pimentas

Alho e cebola em pó.	Pimenta da Jamaica, canela, pimenta em pó sem cebola e alho.	Manjericão, folhas de louro, pimenta de caiena, cebolinha-capim, coentro, gengibre, hortelã, semente de mostarda, orégano, páprica, salsa, pimenta, pimenta vermelha em pó, alecrim, sal, tomilho, açafraão.
----------------------	--	--

Doces

Mel, qualquer produto com manitol, sorbitol, xilitol.	Potássio, aspartame, açúcar mascavo, xarope de bordo, sacarose, açúcar cristal, açúcar refinado.	
---	--	--

Fonte: Ribeiro (2016). Disponível em: <https://energienutricao.com.br/blog/dieta-com-baixo-teor-de-fodmaps/>. Acesso em: 08 nov. 2024

Contudo, a dieta baixa em FODMAPs é difícil de se manter por longos períodos devido à sua complexidade e alto custo. Por conta disso, o Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (NICE) desenvolveu uma diretriz de diagnóstico e conduta de tratamento para a síndrome do intestino irritável. Nessa diretriz algumas recomendações dietéticas são citadas, como: limitar o consumo de alimentos ricos em fibras, reduzir a ingestão de amidos resistentes (amido que resiste à digestão no intestino delgado e chega ao cólon intacto) — geralmente é encontrado em alimentos processados ou recozidos —, diminuir a ingestão de álcool, cafeína e refrigerantes, tomar pelo menos 8 copos de água por dia, evitar longos períodos sem refeição, estabelecer uma rotina alimentar e se alimentar devagar. Além disso, é recomendado limitar o consumo de frutas a 3 porções por dia, evitar o sorbitol — um adoçante artificial encontrado em doces sem açúcar e produtos para diabéticos — em caso de SII-D e a ingestão de aveia ou

sementes de linhaça em caso de inchaço e gases (NICE, 2017).

A dieta tem um impacto significativo na composição da microbiota, e intervenções dietéticas podem ser utilizadas para modular a microbiota e melhorar os sintomas da SII. Por exemplo, dietas ricas em fibras fermentáveis podem aumentar a produção de SCFAs, como o butirato, que têm efeitos benéficos na saúde intestinal e na produção serotoninérgica (El-Shalhy; Hatlebakk; Hausken; 2019).

Estudos recentes também exploram o potencial do transplante de microbiota fecal (TMF) como uma abordagem para tratar a SII. Este procedimento envolve a transferência de microbiota de um doador saudável para o trato gastrointestinal de um paciente com a síndrome, com o objetivo de restaurar a diversidade microbiana e a função intestinal. Resultados preliminares são promissores, mas ainda são necessários mais estudos para estabelecer a segurança e a eficácia a longo prazo desta intervenção (Chong *et al.*, 2019).

2. JUSTIFICATIVA

Levando em consideração o atual cenário da Síndrome do Intestino Irritável (SII), a necessidade de realizar este estudo surge da importância de investigar a intrincada relação entre a microbiota intestinal, o eixo cérebro-intestino e a SII. Compreender esses mecanismos é crucial porque a SII afeta uma parcela significativa da população mundial, causando impactos profundos na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, os tratamentos convencionais muitas vezes são insatisfatórios, deixando muitos pacientes com sintomas persistentes que limitam suas atividades diárias e acarretam custos econômicos e sociais consideráveis.

Essa revisão é essencial por várias razões. Primeiramente, enquanto abordagens terapêuticas tradicionais se concentram em aliviar os sintomas, há uma necessidade crescente de intervenções que possam abordar as causas subjacentes ou moduladoras da SII, como a microbiota intestinal. No entanto, ainda há lacunas significativas no conhecimento sobre como essas interações ocorrem e como podem ser manipuladas de forma eficaz para benefício clínico.

Este trabalho avança no estado da arte ao explorar intervenções como probióticos, prebióticos e o transplante de microbiota fecal, que se mostram promissores na redução da gravidade dos sintomas da SII. Diferentemente de estudos anteriores que focaram em intervenções isoladas, esta revisão utiliza uma abordagem mais abrangente, buscando entender os mecanismos precisos através dos quais a modulação da microbiota impacta o eixo cérebro-intestino. Ao revisar os possíveis biomarcadores microbianos, este estudo não apenas

contribui para uma melhor compreensão do diagnóstico, mas também promove métodos de monitoramento mais precisos e personalizados.

Por fim, este trabalho oferece uma contribuição valiosa para pesquisas futuras, servindo como uma base sólida para o desenvolvimento de novas terapias. Ele poderá inspirar estudos adicionais que avaliem a eficácia e segurança de estratégias de modulação da microbiota em diferentes populações e contextos clínicos. Além disso, a integração de biomarcadores microbianos abre caminho para investigações sobre medicina personalizada na SII, promovendo avanços tanto na prevenção quanto no manejo da doença.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Explorar artigos que abordam a relação entre a microbiota intestinal e a Síndrome do Intestino Irritável (SII), visando entender como alterações na composição microbiana podem influenciar os sintomas e a gravidade da doença.

3.2 Objetivos específicos

- Comparar artigos em relação à composição da microbiota intestinal em pacientes diagnosticados com SII em comparação com indivíduos saudáveis;
- Analisar artigos que avaliam a eficácia de intervenções terapêuticas direcionadas à modulação da microbiota intestinal em pacientes com SII;
- Explorar artigos para determinar a possibilidade de utilizar o perfil da microbiota intestinal para diagnóstico e monitoramento da SII.

4. METODOLOGIA

O presente estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão bibliográfica a respeito da correlação entre a microbiota intestinal e a síndrome do intestino irritável. O estudo foi realizado em quatro etapas, sendo: desenvolvimento da estratégia de busca, levantamento bibliográfico, definição dos critérios de inclusão e exclusão, delimitação e extração das informações contidas nos estudos selecionados, elaboração e interpretação dos resultados. Os dados foram coletados em bases científicas renomadas e analisados qualitativamente.

4.1 Desenvolvimento da pesquisa

A pesquisa desenvolvida consistiu em identificar estudos que abordassem dados sobre a interação da microbiota intestinal e a síndrome do intestino irritável. Como recorte temporal foi escolhido o período de uma década, entre 2014 e 2024 para inclusão de estudos na pesquisa. O levantamento bibliográfico foi feito a partir de junho de 2024 através de pesquisas nos bancos de dados ScienceDirect, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed. Para a seleção dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores em português e sua correspondência em inglês: Microbiota intestinal (*Gut microbiota*), Síndrome do Intestino Irritável (*Irritable bowel syndrome*) e Disbiose (*Dysbiosis*). Referências dos artigos selecionados também foram analisadas para a identificação de outros estudos em potencial.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios para inclusão dos artigos foram: artigos publicados entre 2014 e 2024 que abordavam sobre a síndrome do intestino irritável, microbiota intestinal, incluindo a influência da disbiose, tratamentos baseados na modulação da microbiota e o uso de microbiota como biomarcador. Trabalhos publicados em inglês, português e espanhol. Publicados em revistas eletrônicas, periódicos, anais de eventos e sites governamentais. Estudos de ensaio clínico, estudos randomizados controlados, estudos com controle de placebo, Também foram selecionados apenas os estudos que utilizaram como critério diagnóstico para SII o critério Roma III ou IV.

Já os critérios de exclusão foram: estudos experimentais em animais e artigos de revisão, estudos publicados antes de 2014, estudos que apresentem metodologia ou resultados inadequados ou inconsistentes, estudos que não diferenciavam os filos, gênero e/ou espécie bacteriana nos resultados, estudos com crianças e adolescentes e estudos com gestantes e lactantes.

A priori, foi realizada uma seleção dos artigos a partir da leitura dos títulos, sendo incluídos aqueles que possuíam ambas as palavras chaves: Síndrome do intestino irritável e

microbiota. A partir dessa seleção foi feita uma leitura dos resumos dos artigos para seleção com base nos critérios de inclusão.

4.3 Delimitação e extração de dados

As principais informações retiradas dos artigos foram: nome(s) do(s) autor(es), número de amostras, tipos de tratamentos, características dos participantes, subtipo da SII, tipo de amostra, método de análise da amostra, diversidade da microbiota, número ou porcentagem total e individual de bactérias, classificações taxonômicas e biomarcadores com potenciais para diagnósticos.

Os dados extraídos foram organizados e analisados qualitativamente. Foram realizadas comparações entre os estudos incluídos para identificar: Diferenças na composição microbiana entre pacientes com SII e indivíduos saudáveis, eficácia de tratamentos baseados na modulação da microbiota (probióticos, transplantes fecais, antibióticos e alterações dietéticas) e potencial da microbiota como biomarcador para diagnóstico e prognóstico da SII.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva e sintetizados em tabelas e figuras, conforme necessário, para facilitar a compreensão das evidências encontradas.

5. RESULTADOS

A partir da pesquisa dos descritores nos bancos de dados foram identificados 174 artigos (Tabela 6). Após a leitura dos títulos foram selecionados 85 artigos. A partir disso foi realizada a leitura dos resumos dos artigos para selecionar os que se encaixam no assunto da revisão.

Tabela 6- Resultados das pesquisas dos descritores nos bancos de dados.

Banco de dados	Descritores com operadores booleanos	Tipos de artigos	Resultados
PubMed	(Irritable Bowel Syndrome) OR (IBS); AND (DYSBIOSIS);	Artigos de ensaio clínico, ensaio randomizado controlado por placebo	34

	AND (GUT MICROBIOTA)		
Scielo	<p>((((((((Síndrome do intestino OR (Irritable bowel syndrome)) AND (Microbiota intestinal) OR (Gut microbiota)) AND (Disbiose) OR (Dysbiosis))) AND NOT (cancer) AND NOT (Inflammatory bowel disease)) AND NOT (colitis)) AND NOT (chron disease)) AND NOT (surgery)) AND NOT (disease)) AND NOT (diseases)</p>	Artigos de ensaio clínico, ensaio randomizado controlado por placebo	38
ScienceDirect	<p>(Irritable bowel syndrome) AND (Gut microbiota) AND (Dysbiosis) AND (Clinical trial) AND (case-control) AND (Randomized) AND NOT (Inflammatory bowel disease)</p>	Artigos de ensaio clínico, ensaio randomizado controlado por placebo	102

A partir da leitura na íntegra dos artigos, seguindo os critérios de inclusão, 13 artigos foram selecionados para compor os resultados do trabalho.

No período de 2014 a 2024 foram selecionados: 5 artigos caso-controle para a comparação da microbiota intestinal, 5 artigos para eficácia dos tratamentos e 3 artigos para a microbiota como biomarcador da SII. Os artigos foram numerados de 1 a 13, conforme demonstrado na tabela 7.

Tabela 7- Artigos selecionados para elaboração dos resultados da pesquisa separados por assunto.

Nº	Autor/ ano	Título	Periódico
Comparação da microbiota de casos-controles			
1	Chung et al. (2015)	Differences of microbiota in small bowel and feces between irritable bowel syndrome patients and healthy subjects	Scandinavian Journal of Gastroenterology
2	Shukla et al. (2015)	Fecal Microbiota in Patients with Irritable Bowel Syndrome Compared with Healthy Controls Using Real-Time Polymerase Chain Reaction: An Evidence of Dysbiosis	Digestive Diseases and Sciences
3	Tang et al. (2023)	Oral and fecal microbiota in patients with diarrheal irritable bowel syndrome	Heliyon
4	Pecyna et al. (2023)	Gender Influences Gut Microbiota among Patients with Irritable Bowel Syndrome	International Journal of Molecular Sciences
5	Zhong et al. (2017)	Distinct Microbial Populations Exist in the Mucosa-associated Microbiota of Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome and Ulcerative Colitis	Journal of Clinical Gastroenterology
Eficácia dos métodos de tratamentos			
6	Halkjaer et al. (2018)	Fecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomized, double-blind placebo-controlled	Gut microbiota

study			
7	Lembo et al. (2016)	Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome	Gastroenterology
8	McIntosh et al. (2016)	FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomized controlled trial	Neurogastroenterology
9	Ishaque et al. (2021)	A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult) in the management of diarrhea predominant irritable bowel syndrome	BMC Gastroenterology
10	El-Shaly et al. (2019)	Efficacy of fecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study	Gut microbiota
Biomarcadores para diagnóstico			
11	Lo Presti et al. (2019)	Fecal and Mucosal Microbiota Profiling in Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease	Frontiers in Microbiology
12	Lopetuso et al. (2017)	Gut Microbiota in Health, Diverticular Disease, Irritable Bowel Syndrome, and Inflammatory Bowel Diseases: Time for Microbial Marker of Gastrointestinal Disorders?	Digestive Diseases
13	Gryaznova et al. (2024)	Fecal Microbiota Characteristics in Constipation-Predominant and Mixed-Type Irritable Bowel Syndrome	Microorganism

Fonte: Elaborada pela autora

Os dados obtidos foram separados por assunto e estão descritos nos tópicos a seguir.

5.1. Comparação da microbiota

Para a análise da composição da microbiota em pacientes com SII e comparação com pacientes controles foram selecionados 5 artigos com publicação de 2015 a 2023.

Chung *et al.* (2015) realizaram um estudo de caso-controle comparando a composição da microbiota bacteriana do intestino delgado e de fezes de pacientes com SII-C, SII-D e SII-M e pacientes controle saudáveis. Ao todo, foram incluídos no estudo 28 pacientes com a SII, com uma média de idade de 44 anos e 19 controles, com uma idade média de 42 anos. A coleta das amostras de biópsia foi feita por meio de uma enteroscopia, em que porções aleatórias da mucosa do jejuno foram retiradas e conservadas a -80°C . Foram coletadas também amostras de fezes no mesmo dia da enteroscopia.

Outros testes foram realizados, como o teste de hidrogênio expirado, que é utilizado como exame para diagnóstico de supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SIBO) — os pacientes receberam 100g de glicose em 300 ml de água e o teste respiratório foi realizado a cada 20 min por 3h após a ingestão da glicose. Um parâmetro foi estabelecido para indicar casos positivos de SIBO, sendo considerado positivo acima de 12 partes por milhão (ppm) de hidrogênio na respiração — além do teste rápido de urease nas amostras de biópsia para a detecção da bactéria *H. pylori*.

Para a extração do material genético foram utilizados kits comerciais tanto para os tecidos da biópsia quanto para as amostras de fezes. O DNA extraído foi usado como modelo para a amplificação das regiões V1-V3 do gene 16S rRNA por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR).

Shukla *et al.* (2015) compararam a microbiota fecal de pacientes com a síndrome do intestino irritável, diagnosticados com o critério Roma III, com um grupo controle de pacientes sem sintomas gastrointestinais. Para o estudo foram selecionados 47 pacientes com SII-C, SII-D e SII-U e 30 controles saudáveis, com idades médias de 34 e 33 anos, respectivamente. Para cada participante foram coletadas 3 amostras de fezes, que foram armazenadas sob temperaturas de -80°C até o momento da extração do DNA com kits comerciais. O DNA foi então amplificado utilizando a técnica de PCR quantitativo em tempo real (RT qPCR). Foi utilizado um cálculo da razão entre o número de cópias dos genes de bactérias específicas e o número total de cópias de bactérias universais para determinar a diferença relativa de cada espécie ou gênero.

Tang *et al.* (2023) investigaram as características e correlações entre a microbiota oral e fecal em pacientes com SII-D. Foram selecionados 52 pacientes com a síndrome, com idade

média de 36,4 anos e 10 voluntários saudáveis como grupo controle, com idade média de 35,9 anos. Como amostra, foi utilizado um *swab* de língua e fezes, que foram armazenadas a -80°C . As amostras foram sequenciadas para o gene 16S rRNA região V4-V5. As informações obtidas foram processadas e agrupadas em grupos de 97% de similaridade formando unidades taxonômicas operacionais (OTU), que são utilizadas para representar populações microbianas morfológicamente semelhantes.

Pecyna *et al.* (2023) realizaram um estudo comparando a microbiota intestinal de homens e mulheres com a síndrome com um grupo controle sem a síndrome. No total, 121 pacientes diagnosticados seguindo o critério Roma IV, sendo 70 mulheres e 51 homens, possuindo uma média de idade de 39,6 anos, com os 4 tipos de SII — SII-D, SII-C, SII-M e SII-U. Além disso, 70 indivíduos saudáveis foram selecionados para participar como grupo controle, sendo 40 mulheres e 30 homens, com a média de idade de 30,8 anos. As amostras de fezes foram coletadas e sequenciadas para 16S rRNA.

Zhong *et al.* (2017) observaram a colonização bacteriana da mucosa intestinal em pacientes com SII-D comparando-a com a microbiota de pacientes saudáveis. Para isso, selecionaram 20 pacientes com a síndrome e 16 indivíduos saudáveis, com uma média de idade de 46,2 e 44,8 anos, respectivamente. Todos os participantes foram submetidos a colonoscopia, em que foi feita uma biópsia do tecido na junção reto-sigmoide do cólon. As amostras foram congeladas a -80°C até o momento da análise. O método utilizado foi o procedimento de Hibridização *In Situ* Fluorescente (FISH), que identifica genes de interesse utilizando substâncias fluorescentes. Após a contagem bacteriana por meio do microscópio fluorescente, os resultados foram expressos em mediana do número de bactérias contadas em 200 μm de epitélio retirados na biópsia.

Na tabela 8 estão elencados os dados metodológicos dos artigos 1 ao 5.

Tabela 8- Dados metodológicos dos artigos revisados para a comparação da microbiota.

Nº	Autor, ano	Tipo de estudo	Tipo de amostra	Pacientes			Controle		Método de análise
				Subtipo SII	Nº participantes	Idade (Média)	Nº participantes	Idade (Média)	
1	Chung et al. (2015)	Caso-controle	Fezes e Biópsia	SII-D	14	44,84	19	42,66	16S rRNA região V1-V3
				SII-C	7				
				SII-M	7				
2	Shukla	Caso-c	Fezes	SII-D	20	34	30	33	16S

	et al. (2015)	ontrole		SII-C	20				rRNA região V1 e V2
				SII-U	7				
3	Tang et al. (2023)	Caso-c ontrole	Fezes e swab lingual	SII-D	52	36,46	10	35,9	16S rRNA região V4-V5
4	Pecyna et al. (2023)	Caso-c ontrole	Fezes	SII- D	32	39,65	70	30,85	16S rRNA região V1-V3
				SII-C	24				
				SII-M	35				
				SII-NC	8				
				Não classific ado	22				
5	Zhong et al. (2017)	Caso-c ontrole	Biópsia do cólon sigmóid e	SII-D	20	46.20	16	44,81	FISH

Fonte: Elaborada pela autora

Para a análise bacteriana, Chung *et al.* (2015) concentraram seu estudo em 5 filos tanto na biópsia do tecido intestinal quanto nas fezes coletadas, sendo: *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Fusobacteria*. Já os gêneros encontrados diferiram um pouco entre as amostras, sendo que nas amostras de tecido foram encontrados *Prevotella*, *Helicobacter*, *Streptococcus*, *Neisseria* e *Brevibacterium*. Já nas amostras de fezes foram encontrados *Prevotella*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium* e *Escherichia*.

Tang *et al.* (2023) encontraram na análise das amostras da língua os filos *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* e *Fusobacteria*, sendo os gêneros mais predominantes *Prevotella*, *Neisseria*, *Streptococcus* e *Veillonella*. Já nas amostras de fezes foram encontrados os mesmos filos que na língua, porém os gêneros principais foram *Bacteroides* e *Prevotella*.

Já no estudo de Pecyna *et al.* (2023) os gêneros encontrados foram: *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Tenericutes*, *Cyanobacteria* e *Synergistetes*. Já os filos foram: *Ruminococcus*, *Oscillospira*, *Blautia*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Shuttleworthia*, *Mogibacterium*, *Pseudobutyrvibrio* e *Propionigenium*.

No artigo de Chung *et al.* (2015), os filos encontrados no intestino delgado obtiveram

diferenças significativas ao se comparar os casos e os controles. Pacientes com a SII apresentaram uma maior prevalência de *Bacteroidetes* (25,2%) se comparado com o controle (15,3%), assim como o *Firmicutes* (19,8% vs. 11,2%) e *Fusobacteria* (5,3% vs. 3,1%). No entanto, nos controles a quantidade de *Proteobacteria* foram maiores (47,7%) que nos pacientes (32,8%), além da *Actinobacteria* que obteve a prevalência maior no controle (17,8%) se comparado com a SII (11,2%). Os gêneros também apresentaram resultados discrepantes entre os indivíduos. No grupo controle houve uma maior prevalência da *Neisseria* (13,4%) que nos casos (4,7%). Em contrapartida, nos pacientes com SII a *Prevotella* (15%), *Helicobacter* (9,4%), *Streptococcus* (8,4%) e *Brevibacterium* (3,9%) foram mais prevalentes que nos controles (5,4%; 3,2%; 4,1%; 0,05%, respectivamente). Já nas amostras de fezes, Chung *et al.* (2015) observaram que os filos *Firmicutes* (40,7%) e *Proteobacteria* (15,4%) foram mais predominantes que no controle (38,2% e 7,1%). Por outro lado, no controle, os *Bacteroidetes* (45,8%) apresentaram números maiores que nos casos (41,3%), assim como a *Actinobacteria* (4,8% vs. 1,1%) e a *Fusobacteria* (2,9% vs. 0,6%).

Tang *et al.* (2023) encontraram nas amostras do *swab* de língua uma prevalência de *Proteobacteria* (21%), *Bacteroidetes* (33,8%) e *Fusobacteria* (9,9%) nos casos do que nos controles (17,8%; 30,8% e 9%, respectivamente). Em contrapartida, o *Firmicutes* teve uma maior presença no controle (34,3%) do que nos casos (30,7%). Na esfera de gênero a prevalência de *Prevotella* (20,7% vs. 19%), *Veillonella* (11,1% vs. 9,7%) e *Streptococcus* (12,7% vs. 11,3%) foram maiores nos controles. Contudo, a *Neisseria* (14,4% vs. 10,2%) obteve uma porcentagem maior nos casos de SII. Nas amostras de fezes foram encontradas uma maior prevalência de *Bacteroidetes* (66,1% vs. 65,3%) e *Firmicutes* (28,2% vs. 24,1%) nos controles. Já nos casos houve um maior número de *Proteobacteria* (7,5% vs. 4,3%) e *Fusobacteria* (2,8% vs. 1,3%). Nos gêneros os *Bacteroides* prevaleceu mais nos controles (58,2%) do que nos casos (39,5%). Já a *Prevotella* estava presente nos casos (18,8%) e ausente nos controles.

No terceiro estudo, Pecyna *et al.* (2023) foram capazes de sequenciar um número maior de espécimes, se comparado com os outros estudos. Os níveis de *Firmicutes* foram quase idênticos entre casos e controles (90,78% vs. 90,93%). Os outros filos com quantidades significativas foram *Actinobacteria* com uma leve diferença entre caso e controle (6,6% vs. 6,4%), *Verrucomicrobia* (1,2% vs. 0,9%) e *Proteobacteria* (0,4% vs. 1%). *Bacteroides* e *Firmicutes* obtiveram maior porcentagem nos controles (0,02% e 0,1%) do que nos casos (0,01% ambos). Nos gêneros, *Ruminococcus*, *Oscillospira* e *Blautia* mostraram um aumento leve nos casos (6,54%, 5,27% e 14,13%, respectivamente) em comparação aos controles

(5,12%, 4,02% e 14,38%, respectivamente). O *Clostridium* se mostrou maior nos controles do que nos casos (5,47% vs. 4,3%), assim como a *Shuttleworthia* (3,62% vs. 1,17%), e *Pseudobutyrvibrio* (0,45% vs. 0,17%). O *Mogibacterium* e *Propionigenium* apresentaram um número maior nos casos (0,23% e 0,12%, respectivamente) do que se comparado aos controles (0,18% e 0,02% respectivamente).

Shukla *et al.* (2015) analisaram as bactérias nas fezes e encontraram um maior número de *Bacteroides* (13,6%) e *Pseudomonas aeruginosa* (12,%) no casos de SII do que se comparado com os controles (10,3% e 0, respectivamente). Em contrapartida houve uma maior prevalência nos controles do que nos casos: *Bifidobacterium* (12,4% vs 8,7%), *Bifidobacterium catenulatum* (9,4% vs 5,8%) e *Enterococcus faecium* (16,1% vs 12,1%).

Já Zhong *et al.* (2017) utilizaram o procedimento de FISH para identificar as bactérias associadas à mucosa do cólon. Neste estudo foi possível notar que as bactérias associadas à mucosa se encontram na superfície da mucosa e na camada de mucina adjacente. Os gêneros e espécies encontrados nos casos e nos controles foram, respectivamente: *Escherichia coli* (11.5 vs 7.5 bact/200 µm), *Clostridium* (23.0 vs. 6.5 bact/200 µm), *Bacteroides* (14.0 vs. 9.0 bact/200 µm), *Lactobacillus* (10.5 vs 11.5 bact/200 µm) e *Bifidobacteria* (8 vs. 17.5 bact/200 µm). Houve uma maior prevalência de *E. coli*, *Clostridium* e *Bacteroides* nos casos de SII ($p < 0,05$). Foi constatado haver uma correlação dessa abundância com a diminuição da dor abdominal e o aumento de *E. coli*. O estudo também constatou que a satisfação que os pacientes sentiam após evacuar estava ligada à contagem de *Bifidobacterias*.

A tabela 9 e a figuras 13 exibem os dados retirados dos artigos analisados até agora, que comparam percentualmente os filos, gêneros e espécies bacterianas encontradas nos pacientes com SII e nos grupos controle.

Tabela 9- Comparação dos filos, espécies e gêneros (%) encontrados nos artigos.

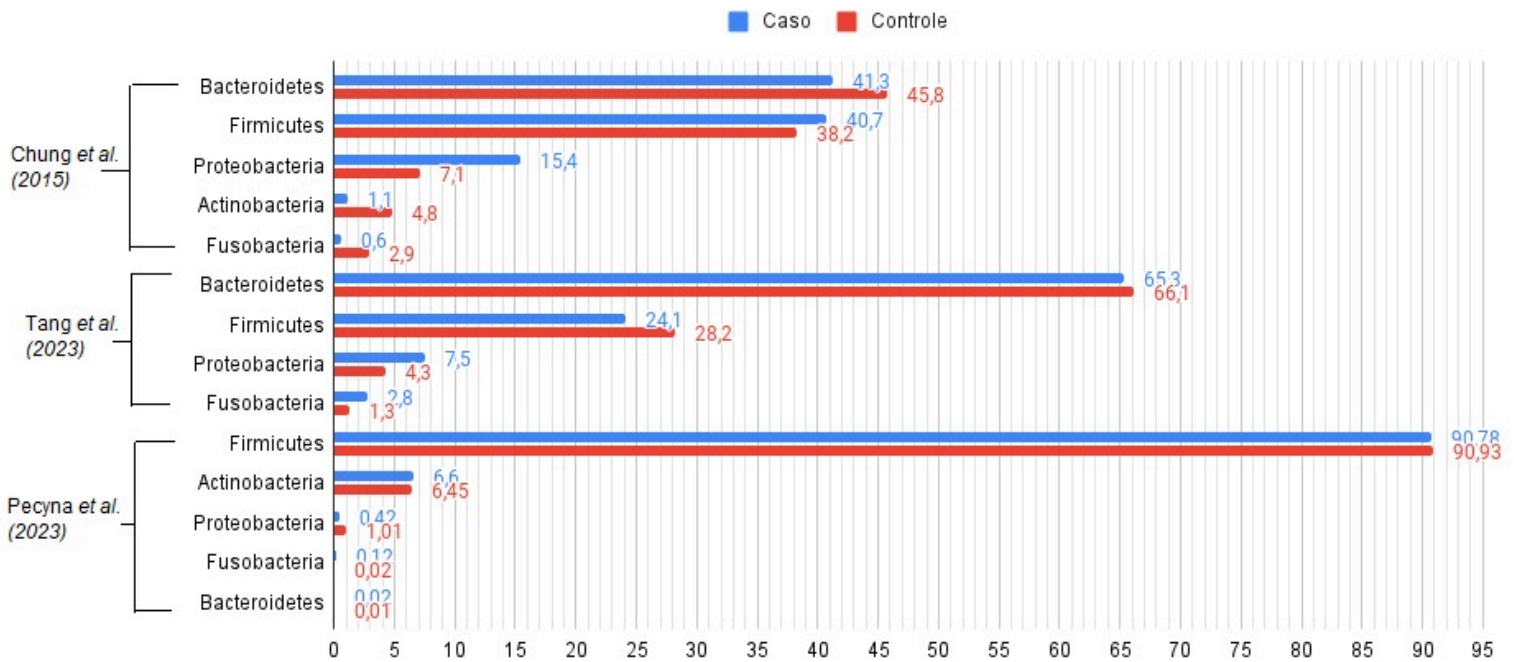
Artigo	Amostra	Filo	Caso (%)	Controle (%)	Espécies/Gênero	Caso (%)	Controle (%)
Chung et al. (2015)	Biópsia do intestino delgado	<i>Proteobacteria</i>	32,8	47,7	<i>Prevotella</i>	15	5,4
		<i>Bacteroidetes</i>	25,2	15,3	<i>Helicobacter</i>	9,4	3,2
		<i>Firmicutes</i>	19,8	11,2	<i>Streptococcus</i>	8,4	4,1
		<i>Actinobacteria</i>	11,2	17,8	<i>Neisseria</i>	4,7	13,4
		<i>Fusobacteria</i>	5,3	3,1	<i>Brevibacterium</i>	3,9	0,05
		Não	5,7	4,9			

Shukla et al. (2015)		classificado					
	Fezes	<i>Bacteroidetes</i>	41,3	45,8	<i>Prevotella</i>	22,8	17,5
		<i>Firmicutes</i>	40,7	38,2	<i>Bacteroides</i>	14,8	24,9
		<i>Proteobacteria</i>	15,4	7,1	<i>Faecalibacterium</i>	5,0	3,0
		Não classificado	0,9	1,2	<i>Escherichia</i>	4,8	3,2
		<i>Actinobacteria</i>	1,1	4,8	<i>Klebsiella</i>	4,3	4,0
		<i>Fusobacteria</i>	0,6	2,9			
	Fezes*	-	-	-	<i>Lactobacillus</i>	12,6	15,5
		-	-	-	<i>Bifidobacterium</i>	8,7	12,4
		-	-	-	<i>Bifidobacterium catenulatum</i>	5,8	9,4
-		-	-	<i>Clostridium coccoides</i>	13,1	15,5	
-		-	-	<i>Ruminococcus productus</i>	7,8	7,9	
-		-	-	<i>Veillonella</i>	12,6	13	
-		-	-	<i>Bacteroides</i>	13,6	10,3	
-		-	-	<i>Enterococcus faecium</i>	12,1	16,1	
-		-	-	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12,6	0	
Zhong et al. (2017)	Biópsia do cólon**	-	-	-	<i>Escherichia coli</i>	17,2	14,4
		-	-	-			
		-	-	-	<i>Clostridium</i>	34,3	12,5
		-	-	-	<i>Bacteroides</i>	20,9	17,3
		-	-	-	<i>Lactobacillus</i>	15,7	22,1
		-	-	-	<i>Bifidobacteria</i>	1,9	33,7
Tang et al. (2023)	Língua	<i>Bacteroidetes</i>	33,8	30,8	<i>Prevotella</i>	19,0	20,7
		<i>Firmicutes</i>	30,7	34,3	<i>Neisseria</i>	14,4	10,2
		<i>Proteobacteria</i>	21	17,8	<i>Streptococcus</i>	11,3	12,7
		<i>Fusobacteria</i>	9,9	9	<i>Veillonella</i>	9,7	11,1
		Não classificado	4,6	8,1			

Pecyna et al. (2023)	Fezes	<i>Bacteroidetes</i>	65,3	66,1	<i>Bacteroides</i>	39,5	58,2
		<i>Firmicutes</i>	24,1	28,2			
		<i>Proteobacteria</i>	7,5	4,3			
		<i>Fusobacteria</i>	2,8	1,3			
		Não classificado	0,3	0,1			
	Fezes	<i>Firmicutes</i>	90,7	90,9	<i>Ruminococcus</i>	6,5	5,1
		<i>Actinobacteria</i>	6,6	6,4	<i>Oscillospira</i>	5,2	4
		<i>Verrucomicrobi</i> <i>a</i>	1,2	0,9	<i>Blautia</i>	14,1	14,4
		<i>Proteobacteria</i>	0,4	1,01	<i>Clostridium</i>	4,3	5,5
		<i>Fusobacteria</i>	0,1	0,02	<i>Collinsella</i>	2,5	2,1
		<i>Bacteroidetes</i>	0,01	0,02	<i>Shuttleworthia</i>	1,2	3,62
		<i>Tenericutes</i>	0,01	0,1	<i>Mogibacterium</i>	0,2	0,2
		<i>Cyanobacteria</i>	0,05	0	<i>Pseudobutyrvibr</i> <i>io</i>	0,2	0,4
		<i>Synergistetes</i>	0,04	0	<i>Propionigenium</i>	0,1	0,02

Fonte: Elaborada pela autora

Figura 13 - Gráfico comparando os principais filos encontrados nas amostras de fezes dos casos e controles dos artigos 1, 3 e 4.



Fonte: Elaborada pela autora

A proporção entre *Bacteroidetes* e *Firmicutes* é utilizado como marcador de disbiose pelos autores, já que esses filos são os mais abundantes na microbiota intestinal — associados à quebra de carboidratos — e seu desbalanceamento pode indicar processos inflamatórios.

Ao analisar a figura 13 foi possível observar que os *Bacteroidetes* possuíam uma diferença sutil entre o grupo caso e o controle, com diferença encontrada de 4,5%, indicando uma distribuição equilibrada desse filo nos dois grupos, não possuindo valor estatisticamente significativo. Os *Firmicutes* foram amplamente dominantes em ambos os grupos, representando uma grande proporção da microbiota fecal juntamente com os *Bacteroidetes*. O resultado da proporção entre esses dois filos foi de 6,4 nos controles, 0,73 na SII-C ($p = 0.35$ comparado com controles), 17,1 na SII-D ($p = 0.035$ comparado com controles) e 13,4 na SII-M ($p = 0.45$ comparado com controles), notando-se uma diferença significativa da proporção na síndrome com predominância de diarreia. Tang *et al.* (2023) não obtiveram um resultado significativo na proporção de *Firmicute* e *Bacteroidetes* nas amostras de fezes dos controles e nos casos. Já Pecyna *et al.* (2023) encontraram uma proporção de 4,5 nos controles e 9,0 nos pacientes, sendo considerada uma diferença significativa apesar de não serem mencionados os valores de p .

Já as análises diferenciais das famílias demonstraram uma diferença ainda maior entre os casos e controles. Chung *et al.*, (2015) encontraram uma maior proporção de *Veillonellaceae* nas fezes dos pacientes com SII (6,49%) se comparado com os controles (2,68%) sendo estatisticamente significativo ($p = 0,046$). Já nas amostras de biópsia foram encontrados uma maior proporção de *Prevotellaceae* (14,27% vs. 6,13%, $p = 0,023$), menores proporções de *Mycobacteriaceae* (0,06% vs. 0,17%, $p = 0,024$) e *Neisseriaceae* (6,40% vs. 8,94%, $p = 0,038$) na mucosa jejunal dos casos do que nos controles.

Tang *et al.* (2023) relataram uma maior abundância de *Pseudomonadales*, *Pseudomonadaceae*, *Pseudomonas* e *Alloprevotella* e diminuição de *Rickettsiales*, *Oceanospirillales*, *Bacteroidaceae*, *Phyllobactriaceae* e *Halomonadaceae* nos pacientes com SII-D.

5.2. Eficácia dos tratamentos

Para a verificação da eficácia de alguns tratamentos propostos para a SII atualmente, foram selecionados 5 artigos que abordavam o transplante de microbiota fecal (TMF), tratamentos com antibióticos, probióticos e dieta FODMAP.

Halkjaer *et al.* (2018) realizaram um estudo randomizado duplo-cego controlado por

placebo por um período de 6 meses. Ao todo foram selecionados 51 pacientes com quadros de SII moderados a grave. Desses, 15 tinham SII-D, 17 com SII-C e 19 com SII-M. Os participantes foram aleatoriamente designados para receber cápsulas de microbiota fecal ou cápsulas de placebo. A dose de tratamento e placebo era de 25 cápsulas diárias pela manhã, sendo 12 dias o período total da intervenção. Cápsulas de FMT continham fezes conservadas de doadores saudáveis. A dose diária possuía cerca de 12g de fezes. Com o término da intervenção, amostras de fezes foram coletadas após 3 dias, 1, 3 e 6 meses. Dos materiais coletados foram extraídos DNA para a amplificação dos genes 16S rRNA regiões V3-V4.

Lembo *et al.* (2016) realizaram um ensaio clínico de 3º fase, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para determinar a eficácia e segurança de um tratamento de repetição com o antibiótico não sistêmico Rifaximina. Ao todo, 2.579 pacientes adultos com o diagnóstico de síndrome do intestino irritável predominantemente diarreico foram selecionados para receber um tratamento inicial com Rifaximina 550 mg (3 vezes ao dia) para observar a resposta ao tratamento e recidiva de sintomas. Desses, 2.438 foram avaliados para eficácia, os quais 1.074 (44,1%) relataram melhoras na dor abdominal e consistência das fezes de 2 a 4 semanas após o tratamento e avançaram para a fase de observação que perdurou por até 18 semanas após o término da fase 1. Durante esse período, 692 (64,4%) pacientes tiveram uma recidiva dos sintomas, os quais 636 foram selecionados para o tratamento de repetição randomizado duplo-cego, sendo que 328 receberam o antibiótico e 308 receberam o placebo. O tratamento de repetição foi realizado com a Rifaximina 550 mg três vezes ao dia por 14 dias ou comprimidos de placebo na mesma quantidade pelo mesmo período. Após 10 semanas do término da primeira intervenção, o segundo tratamento de repetição foi iniciado com a mesma dose sendo distribuída aleatoriamente, independente da resposta ao primeiro tratamento. Os resultados foram analisados levando em consideração primeiro a melhora na dor abdominal e consistência das fezes, em segundo a prevenção de recorrência dos sintomas, durabilidade da resposta e inchaço.

McIntosh *et al.* (2016) produziram um estudo randomizado, controlado e mono-cego com pacientes diagnosticados com SII — segundo o critério Roma III — objetivando comprovar a eficácia da dieta baixa em FODMAPs na melhora dos sintomas da síndrome do intestino irritável. Ao todo, 37 pacientes foram aleatoriamente distribuídos para realizar uma dieta baixa ou alta em FODMAPs. Destes, 19 pacientes seguiram a dieta de baixo teor e 18 realizaram a dieta de alto teor de FODMAPs por 3 semanas. Para avaliar os sintomas, foi utilizado uma pontuação de gravidade dos sintomas. Também foi avaliada as alterações que a dieta causou no metaboloma — conjunto de todos os metabólitos de baixa massa molecular,

presentes ou alterados em um sistema biológico — fazendo o teste respiratório de hidrogênio expirado, perfil metabólico na urina usando infusão direta, cromatografia gasosa e espectrometria de massa, além da análise dos genes 16S rRNA encontrados nas fezes dos pacientes.

Ishaque *et al.* (2021) realizaram um ensaio clínico randomizado controlado por placebo baseado na hipótese de que a disbiose bacteriana contribui na patofisiologia da SII e que o aumento de espécies benéficas pode reduzir a quantidade de bactérias patogênicas e consequentemente aliviar os sintomas da síndrome. Para este estudo foram selecionados 360 pacientes adultos diagnosticados com SII-D moderada a grave, de acordo com o critério Roma III. Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: o primeiro grupo, de 181 pacientes, recebeu um probiótico de multicepas (Bio-Kult®) e o segundo grupo, com 179 pacientes recebeu um placebo. Durante o tratamento os participantes deviam tomar duas cápsulas duas vezes ao dia por 16 semanas. Ao fim da intervenção os pacientes foram avaliados com um questionário para pontuação de gravidade dos sintomas para analisar as mudanças nos sintomas como dor abdominal, frequência de evacuação e distensão.

El-Shaly *et al.* (2019) realizaram um estudo investigando a eficácia do transplante de microbiota fecal por meio de uma aplicação direta jejunal por sonda. Foram selecionados 164 pacientes, sendo 63 com SII-D, 62 com SII-C e 39 com SII-M, diagnosticados de acordo com o critério ROMA IV. Os participantes foram divididos aleatoriamente em 3 grupos: placebo (n = 55), TMF 30 g (n= 54) e TMF 60g (n= 55). As fezes para transplante foram coletadas de um único “super doador” saudável. As fezes dos pacientes também foram coletadas para análise, sendo armazenadas a - 80°C. Os pacientes preencheram questionários para avaliar sintomas abdominais, fadiga e qualidade de vida.

Na tabela 10 estão elencados os dados metodológicos dos 5 artigos utilizados para a comparação da eficácia dos tratamentos.

Tabela 10- Dados metodológicos dos artigos revisados para eficácia dos tratamentos.

Nº	Autor, ano	Tipo de estudo	Tipo de tratamento	Pacientes			Teste randomizado	
				Subtipo SII	Nº participantes	Idade (Média)	Tratamento	Placebo
6	Halkjaer et al. (2018)	Estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo	Transplante de microbiota fecal	SII-D	15	36,39	25	26
				SII-C	17			
				SII-M	19			

7	Lembo et al. (2016)	Estudo de 3 ^o fase randomizado duplo-cego controlado por placebo	Tratamento de repetição com antibiótico Rifaximina	SII-D	2438 (primeira fase) 363 (Segunda fase)	46,55	328	308
8	McIntosh et al. (2016)	um ensaio clínico randomizado	Dieta com baixo e alto teor de FODMAP	SII-D SII-C SII-M	4 1 12	50,28	20 (baixo FODMAP) e 20 (alto FODMAP)	
9	Ishaque et al. (2021)	Estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo	Probióticos	SII-D	360	32,2	181	179
10	El-Shaly et al. (2019b)	Estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo	Transplante de microbiota fecal	SII-D SII-C SII-M	63 62 39	39,9	54 (30g FMT) 55 (60g FMT)	55

Fonte: Elaborada pela autora

O ensaio clínico de Halkjaer *et al.* (2018) analisou a eficácia do transplante de microbiota fecal a partir da intensidade da síndrome medida com um sistema de pontuação de gravidade dos sintomas. Ao final do estudo, os pacientes que receberam o placebo relataram uma melhora mais significativa nos sintomas e qualidade de vida se comparado com os pacientes que receberam o tratamento real ($p = 0.012$). Já a análise da microbiota fecal realizada tanto nos pacientes do ensaio clínico quanto nos doadores das fezes para transplante, mostrou uma maior diversidade microbiana nas fezes dos doadores se comparado com os pacientes com SII. Além disso, os participantes que receberam o TMF obtiveram um aumento na diversidade da microbiota, sendo que o perfil do microbioma desses pacientes após o tratamento se tornou indistinguível do perfil dos doadores saudáveis. Ao analisarem as Unidades taxonômicas operacionais (OTUs) foi possível notar a presença de 11 OTUs específicas dos doadores na microbiota dos pacientes que receberam TMF, ao contrário do grupo placebo, que não houve mudança significativa no microbioma. Isso indicou que a mudança na microbiota foi derivada do transplante fecal, descartando a interferência de outras fontes de micro-organismos durante o tratamento.

No tratamento de repetição com um antibiótico não sistêmico Lembo *et al.* (2016)

obtiveram respostas satisfatórias quanto a taxa de melhora dos sintomas nos pacientes. Neste estudo foi possível observar que pacientes previamente tratados com a Rifaximina e que sofreram recidiva dos sintomas possuíam uma chance maior de responder a repetição do tratamento se comparado com o placebo (38,1% vs. 31,5%; $p=0.03$). Além disso, 35,6% dos pacientes não apresentaram nenhuma recidiva dos sintomas após o primeiro curso de tratamento de 2 semanas. Em relação à diminuição da dor abdominal, o grupo de tratamento apresentou uma melhora significativa (50,6%) em relação ao placebo (42,2%) ($p=0.018$). Contudo, melhorias na consistência das fezes no grupo de tratamento (51,8%) se comparado com o placebo (50%) não teve um valor significativo ($p=0.42$).

O efeito da dieta baixa em teor de FODMAPs foi analisado por McIntosh *et al.* (2016). Pacientes que realizaram a dieta de baixo FODMAP por três semanas apresentaram uma melhora de 28% nos sintomas de dor abdominal se comparado com a dieta alta em FODMAP, ($p<0.001$). A porcentagem de pacientes respondedores — que tiveram uma redução $\geq 50\%$ nos sintomas — foi significativamente maior no grupo de baixo FODMAP (72%) do que no grupo de alto FODMAP (21%). A análise do perfil metabólico na urina da dieta de baixo FODMAP teve uma redução de cerca de 86% nos níveis de histamina. Além disso, houve um aumento de 0,6648 mmol/ creatinina do ácido p-hidroxibenzóico — um importante antioxidante encontrado em frutas e vegetais — e de quase 2 mmol/ creatinina de ácido azeláico. Alterações no microbioma também foram observadas. Houve um aumento dos filos *Firmicutes* e *Actinobacteria*, além do aumento da diversidade das famílias *Coriobacteriaceae*, *Lachnospiraceae* e *Actinomycetaceae* após a dieta de baixo FODMAP. O nível dos principais produtores de ácidos graxos de cadeia curta — membros dos *Clostridiales*, *Bacteroides*, *Prevotella* e *Bifidobacterias* — também aumentou na dieta baixa em FODMAP.

Após o cálculo de correlação dos gêneros e famílias bacterianos com a dieta, a *Olsenella* e a *Veillonellaceae* apresentaram uma correlação negativa ($R=-0.384$ e -0.430 , respectivamente) com os FODMAPS. No grupo da dieta alta houveram correlações positivas com os *Enterococcus* ($R=0.385$) e *Shuttleworthia* ($R=0.402$), além do aumento das *Ruminococcaceae* não classificadas e *Roseburia* spp. Pacientes com dieta baixa em FODMAP, no entanto, tiveram uma maior abundância relativa de *Adlercreutzia*.

Ishaque *et al.* (2021) analisaram a eficácia de um probiótico multicepas na síndrome com diarreia predominante. O probiótico Bio Kult possui 14 cepas bacterianas: *Bacillus subtilis* PXN 21, *Bifidobacterium bifidum* PXN 23, *Bifidobacterium breve* PXN 25, *Bifidobacterium infantis* PXN 27, *Bifidobacterium longum* PXN 30, *Lactobacillus acidophilus* PXN 35, *Lactobacillus delbrueckii* spp. *Bulgaricus* PXN 39, *Lactobacillus delbrueckii* spp.

Bulgaricus casei PXN 37, *Lactobacillus plantarum* PXN 47, *Lactobacillus rhamnosus* PXN 54, *Lactobacillus helveticus* PXN 45, *Lactobacillus salivarius* PXN 57, *Lactococcus lactis* PXN 63 e *Streptococcus thermophilus* PXN 66. Após o tratamento, notou-se uma melhora das dores abdominais nos pacientes que receberam o probiótico durante os 4 meses do tratamento e no mês seguinte de observação. No início do estudo 142 pacientes do grupo probiótico e 127 do grupo placebo classificaram sua síndrome como grave, contudo, ao final do estudo 52,5% dos pacientes que tomaram o probiótico avaliaram a síndrome como moderada, comparado com 39,1% dos pacientes no grupo placebo ($p < 0.001$). Além disso, 33,7% do grupo probiótico declararam estar livre de sintomas comparado com apenas 12,8% do grupo placebo ($p < 0.001$). Houve também uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes que receberam o tratamento ($p < 0.001$).

El-Shaly *et al.* (2019b) demonstraram a eficácia da técnica de transplante de microbiota fecal por meio de colonoscopia. O grupo placebo mostrou uma taxa de resposta para a melhora dos sintomas de 49,1% em 2 semanas, que diminuiu para 24,5% com 1 mês e 23,6% após 3 meses do procedimento. Em contraste, os pacientes do grupo TMF que receberam 30 g tiveram uma taxa de resposta de 76,9% para melhoria de sintomas abdominais e o grupo TMF de 60g obteve uma taxa de resposta de 89,1% após 3 meses.

Já a avaliação do microbioma apresentou uma mudança no perfil da microbiota e uma diminuição na disbiose dos pacientes. A análise das fezes antes do transplante revelou que a disbiose estava presente em 57%, 55% e 39% dos pacientes dos grupos placebo, TMF 30g e TMF 60g, respectivamente. Após o transplante, a disbiose ainda foi encontrada em 53% do grupo placebo, 50% do grupo TMF 30g e 39% do grupo TMF 60g. Mudanças significativas foram observadas no perfil microbiano dos grupos de tratamento. No grupo TMF 30g houve um aumento de *Alistipes* spp, *Bacteroides* e *Prevotella* spp e uma diminuição de *Eubacterium hallii*, enquanto no grupo TMF 60g aumentou *Alistipes* spp, *Akkermansia muciniphila* e *Firmicute* spp. com uma diminuição de *Dorea* spp. As concentrações de *Alistipes* spp. e *Lactobacillus* spp. exibiram uma correlação inversa com a diminuição nos sintomas, quanto maior a abundância dessas espécies, menor a dor abdominal relatada.

5.3. A microbiota como biomarcadores para diagnóstico

Para a análise da microbiota como biomarcador para diagnóstico da Síndrome do intestino irritável foram selecionados 3 artigos com publicação de 2017 a 2024. Os estudos foram de caso-controle e englobam pacientes com todos os subtipos da síndrome.

Lo presti *et al.* (2019) selecionaram pacientes com SII-D (n=16), SII-C (n=18) e SII-M (n=10), bem como um grupo controle saudável (47). Os participantes foram submetidos a uma colonoscopia para exame do trato digestivo inferior e coleta de biópsias do cólon sigmóide. Amostras de fezes foram coletadas e armazenadas a -80°C. O DNA microbiano foi extraído usando kits comerciais, o gene 16S rRNA (região V1-V3) foi amplificado por meio de PCR e os microbiomas foram sequenciados em uma plataforma de pirosequenciamento. As sequências obtidas foram agrupadas em Unidades Taxonômicas Operacionais (OTUs) com base em um limiar de similaridade de 97%.

Lopetuso *et al.* (2017) desenvolveram um estudo de caso controle para estudar padrões microbianos nas fezes de pacientes com distúrbios gastrointestinais. Para isso, foram selecionados pacientes com diverticulite (n= 4), colite ulcerativa (n= 5), doença de Crohn (n= 10) e síndrome do intestino irritável (n= 3). Controles saudáveis (n= 8) também foram escolhidos. Amostras de fezes de todos os participantes foram coletadas, armazenadas a -80 °C e processadas para extração de DNA. Em seguida, foi realizada a amplificação do gene 16S rRNA das regiões hipervariáveis V1-V3 e o sequenciamento com *primers* específicos. O resultado do sequenciamento foi processado por *software* e os táxons encontrados foram organizados em Unidades taxonômicas operacionais (OTUs) de acordo com uma taxa de similaridade de 97%. O estudo comparou a composição da microbiota entre os diferentes grupos para identificar as principais diferenças nos filos e nas espécies microbianas específicas.

O estudo de Gryaznova *et al.* (2024) incluiu pacientes diagnosticados com SII predominante em constipação (n= 14) e SII tipo misto (n= 18), conforme os critérios de Roma IV. Um grupo controle saudável foi utilizado para comparação. As amostras de fezes foram coletadas sob condições rigorosas de esterilidade e refrigeradas imediatamente. O DNA total foi extraído e a região V3 do gene 16S rRNA foi amplificada. O sequenciamento foi realizado por meio de uma plataforma online.

Na tabela 11 estão elencados os principais dados metodológicos desses artigos.

Tabela 11- Dados metodológicos dos artigos revisados para determinação de biomarcadores para o diagnóstico da SII.

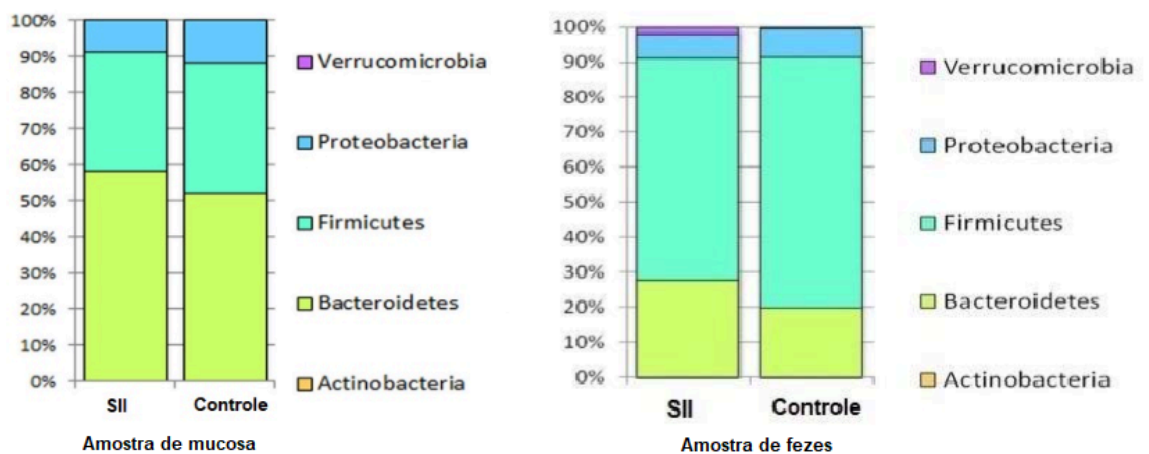
Nº	Autor, ano	Tipo de estudo	Tipo de amostra	Pacientes			Controle	
				Subtipo SII	Nº participantes	Idade (Média)	Nº participantes	Idade (Média)

10	Lo Presti et al. (2019)	Caso-Controle	Fezes e Biópsia	SII-D	16			
				SII-C	18	48	47	54
				SII-M	10			
12	Lopetuso et al. (2017)	Caso-Controle	Fezes	N/A	3	38	8	44
13	Gryaznova et al. (2024)	Caso-Controle	Fezes	SII-C	14			
				SII-M	18	31,4	12	30,41

Fonte: Elaborada pela autora

A investigação do perfil microbiano das fezes e mucosas de pacientes com SII realizada por Lo Presti *et al.* (2019) obteve resultados promissores. Nas amostras de fezes os filos *Bacteroidetes* e *Verrucomicrobia* eram mais abundantes nos casos de SII se comparado com os controles, além da redução do filo *Firmicutes* nos casos e aumento nos controles ($p < 0.05$). Nas amostras de mucosa houve uma elevação nos níveis de *Prevotella copri*, *Eubacterium dolichum*, *Veillonella dispar* e *Haemophilus parainfluenzae*, juntamente com uma diminuição nos *Anaerostipes*, dos indivíduos com Síndrome do Intestino Irritável quando comparada com grupos de controle ($p < 0,05$) (Fig. 14). Além disso, houve uma notável elevação na abundância de *Parabacteroides distasonis*, enquanto as populações de *Lactococcus* e *Pseudomonas* exibiram um declínio significativo em comparação às amostras dos controles ($p < 0,05$) (Tabela 12).

Figura 14 - Gráficos comparando as abundâncias de filos bacterianos nas amostras de mucosas e fezes dos casos e nos controles.



Fonte: Traduzido e adaptado de Lo Presti *et al.* (2019)

Tabela 12- Comparação de gêneros e espécies encontradas nas amostras de biópsia da mucosa e de fezes de casos e controles.

Amostra de fezes			
Filos	Gênero/Espécie	Caso	Controle
<i>Firmicutes</i>	<i>Lactococcus</i>	0.00000	0.00008
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Parabacteroides distasonis</i>	0.00801	0.00279
<i>Proteobacteria</i>	<i>Pseudomonas</i>	0.00010	0.00011
Amostra de biópsia da mucosa			
Filos	Gênero/Espécie	Caso	Controle
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Prevotella copri</i>	0.06808	0.00439
<i>Firmicutes</i>	<i>Anaerostipes</i>	0.00033	0.00075
<i>Firmicutes</i>	<i>Eubacterium dolichum</i>	0.00334	0.00054
<i>Firmicutes</i>	<i>Veillonella dispar</i>	0.00572	0.00049
<i>Proteobacteria</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0.00719	0.00082

Fonte: Elaborada pela autora (Lo Presti *et al.*, 2019)

No grupo controle e no grupo dos casos, os táxons predominantes na mucosa incluíram *Bacteroides*, *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* e *Suterella*. Nos pacientes da síndrome havia a presença de *Rikenellaceae*, *Blautia*, *Streptococcus* e *Akkermansia muciniphila*, que estavam ausentes nas amostras dos controles. Além disso, as espécies de *Parabacteroides distasonis* ($p = 0,033$) e *Verrucomicrobia* ($p < 0,05$) estavam aumentadas no grupo dos pacientes. Ao examinar a composição microbiana das fezes, observou-se que *Bacteroides* e *Ruminococcaceae* eram marcadamente prevalentes na mucosa de ambos os grupos, enquanto *Rikenellaceae* ($p = 0,004$) estava presente apenas nos indivíduos com SII. Para a determinação de biomarcadores na microbiota específicos para a síndrome do intestino irritável foram selecionadas unidades taxonômicas funcionais específicas para cada grupo. Utilizando a análise discriminante linear, foi possível encontrar uma maior quantidade de *Anaerostipes* ($p = 0,01$) em pessoas sem a síndrome. Já na SII foi identificado como biomarcador a bactéria

Erysipelotrichi, presente exclusivamente na mucosa de pacientes com SII. Em comum nos dois grupos foram encontrados *Ruminococcus*, *Sutterella*, *Odoribacter*, *P. distasonis*, *Coprococcus*, *Lachnospiraceae*, *Bacteroidales*, *Bacteroidia* e *Bacteroidetes* (Tabela 13).

Tabela 13- Comparação da contagem das unidades taxonômicas funcionais nas amostras de biópsias e fezes de casos e controles.

Amostra de fezes		
Controle		
Filos	OTUs	Fezes
<i>Firmicutes</i>	<i>Ruminococcaceae</i>	0. 25211
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i>	0. 10835
<i>Firmicutes</i>	<i>Oscillospira</i>	0. 03036
<i>Firmicutes</i>	<i>Ruminococcus</i>	0. 02568
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	0. 01514
<i>Firmicutes</i>	<i>Lachnospiraceae</i>	0. 01368
<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridiaceae</i>	0. 01060
<i>Proteobacteria</i>	<i>Sutterella</i>	0. 00326
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Parabacteroides distasonis</i>	0. 00279
Síndrome do intestino irritável		
Filos	OTUs	Fezes
<i>Firmicutes</i>	<i>Ruminococcaceae</i>	0. 20046
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i>	0. 14358
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Rikenellaceae</i>	0. 03195
<i>Firmicutes</i>	<i>Oscillospira</i>	0. 02601
<i>Verrucomicrobia</i>	<i>Akkermansia muciniphila</i>	0. 01884
<i>Firmicutes</i>	<i>Blautia</i>	0. 01752
<i>Firmicutes</i>	<i>Streptococcus</i>	0. 01082
<i>Firmicutes</i>	<i>Lachnospiraceae</i>	0. 01074
<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridiaceae</i>	0. 01074
<i>Proteobacteria</i>	<i>Sutterella</i>	0. 00682
Amostra de biópsia		

Controle		
Filos	OTUs	Fezes
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i>	0. 10835
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	0. 01514
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Parabacteroides distasonis</i>	0. 00279
<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridiaceae</i>	0. 01060
<i>Firmicutes</i>	<i>Lachnospiraceae</i>	0. 01368
<i>Firmicutes</i>	<i>Oscillospira</i>	0. 03036
<i>Firmicutes</i>	<i>Ruminococcaceae</i>	0. 25211
<i>Firmicutes</i>	<i>Ruminococcus</i>	0. 02568
<i>Proteobacteria</i>	<i>Sutterella</i>	0. 00326
Síndrome do intestino irritável		
Filos	OTUs	Fezes
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i>	0. 14358
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Rikenellaceae</i>	0. 03195
<i>Firmicutes</i>	<i>Blautia</i>	0. 01752
<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridiaceae</i>	0. 01074
<i>Firmicutes</i>	<i>Lachnospiraceae</i>	0. 01074
<i>Firmicutes</i>	<i>Oscillospira</i>	0. 02601
<i>Firmicutes</i>	<i>Ruminococcaceae</i>	0. 20046
<i>Firmicutes</i>	<i>Streptococcus</i>	0. 01082
<i>Proteobacteria</i>	<i>Sutterella</i>	0. 00682
<i>Verrucomicrobia</i>	<i>Akkermansia muciniphila</i>	0. 01884

Fonte: Elaborado pela autora (Lo Presti *et al.*, 2019).

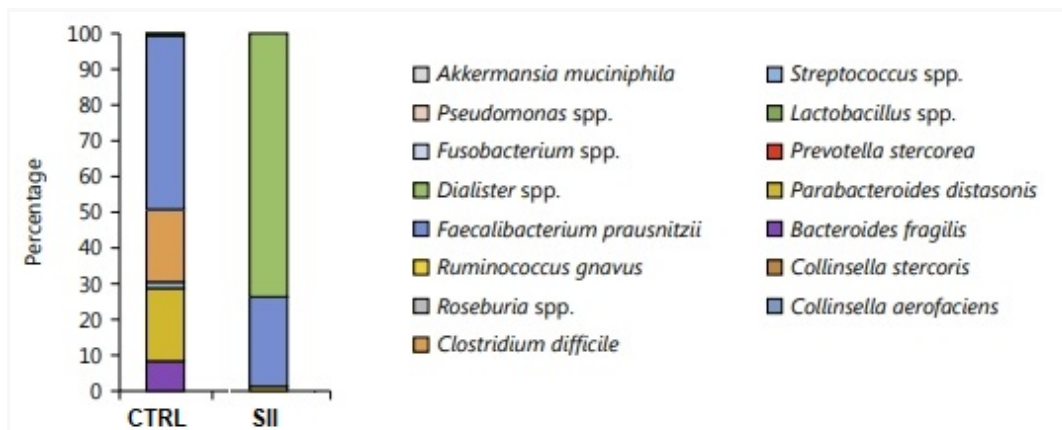
Lopetuso *et al.* (2017), identificaram uma assinatura microbiana específica nos pacientes com SII. Analisando o nível de filo nas amostras é possível notar um aumento dos *Firmicutes* e *Proteobacteria* e conseqüentemente uma diminuição dos *Bacteroidetes* nos casos de SII. Na análise do microbioma no nível das famílias, a *Prevotellaceae*, *Porphyromonadaceae* e *Ruminococcaceae* se mostraram consistentemente reduzidas nos casos da SII. Em contrapartida, nas mesmas amostras estavam aumentadas a *Veillonellaceae* e *Alcaligenaceae* (Tabela 14).

Tabela 14- Filos e famílias bacterianas encontradas nas amostras de fezes dos casos e controles.

Filo	Família Bacteriana	Controle (Mediana)	SII (Mediana)
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidaceae</i>	40.09	38.10
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Prevotellaceae</i>	2.80	1.09
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Porphyromonadaceae</i>	2.96	0.77
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Rikenellaceae</i>	6.97	6.27
<i>Firmicutes</i>	<i>Lachnospiraceae</i>	0.06	0.00
<i>Firmicutes</i>	<i>Ruminococcaceae</i>	3.96	1.42
<i>Firmicutes</i>	<i>Veillonellaceae</i>	13.23	27.42
<i>Proteobacteria</i>	<i>Alcaligenaceae</i>	1.62	5.29
<i>Proteobacteria</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	0.75	1.21

Fonte: Traduzido e adaptado de Lopetuso et al. (2017)

Na esfera das espécies, *Dialister* spp. e *Faecalibacterium prausnitzii* foram as espécies mais representativas, enquanto as outras estão praticamente extintas nas amostras dos casos. No gráfico abaixo é possível observar a diferença entre as diversidades de espécies entre as amostras dos controles e dos pacientes com SII (Fig. 15).

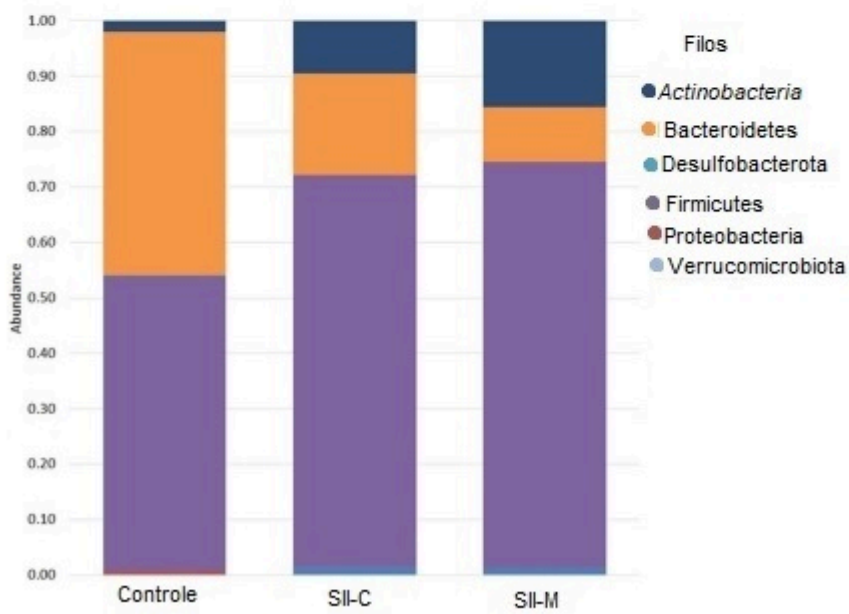
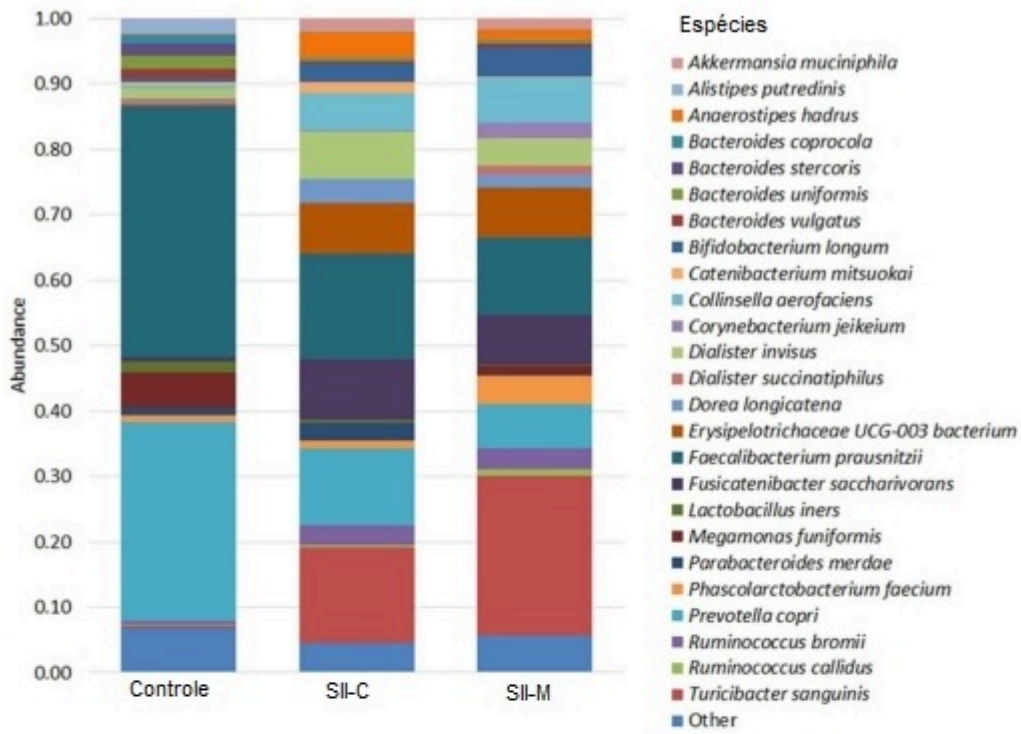
Figura 15- Gráfico de barra comparando as espécies bacterianas encontradas nas amostras dos casos e controles.

Fonte: Lopetuso et al. (2017)

O estudo de Gryaznova *et al.* (2024) sobre as características da microbiota fecal na síndrome do intestino irritável com constipação predominante e do tipo misto produziu várias descobertas significativas sobre a composição e diversidade do microbioma nesses grupos de pacientes em comparação com indivíduos saudáveis. O *Firmicutes* foi o filo mais abundante em todos os grupos. Os *Bacteroidetes* tiveram uma diminuição evidente nos dois grupos da SII (SII-C= 0.18 e SII-M= 0.10) se comparado com o grupo controle (0.44). No grupo da SII-M foi

observado um aumento no filo *Actinobacteria* (0.16), sendo seguido pelo grupo SII-C (0.10) e controles (0.02). Na análise das espécies, *Faecalibacterium prausnitzii* foi mais abundante no controle (0.38) e no grupo SII-C (0.16), enquanto no grupo SII-M a espécie mais abundante foi *Turicibacter sanguinis* (0.24), sendo o segundo mais abundante no SII-C (0.14) e com escassa concentração no grupo controle (0.004). A *Prevotella copri* foi comum no grupo controle (0.30), com 0.11 no grupo da constipação e menor abundância no grupo SII-M (0.07). Além disso, um marco interessante nas espécies foi a presença de *Erysipelotrichaceae* UCG-003 *bacterium* apenas nos grupos dos casos (SII-C= 0.07 e SII-M= 0.08) (Figura 16).

Figura 16- Gráfico indicando a abundância dos filós e espécies encontrados nas amostras dos controles e dos pacientes com SII-C e SII-M



Fonte: Traduzido e adaptado de Gryaznova *et al.* (2024)

6. DISCUSSÃO

6.1. A microbiota intestinal na SII

A relação entre a microbiota intestinal e a Síndrome do Intestino Irritável (SII) tem sido

objeto de estudo intenso nos últimos anos, revelando importantes descobertas que ajudam a compreender melhor a patogênese desta condição e a desenvolver novas abordagens terapêuticas.

Uma das descobertas mais significativas é que a SII está frequentemente associada a uma disbiose intestinal, ou seja, um desequilíbrio na composição da microbiota intestinal. Estudos indicam que pacientes com SII apresentam uma menor diversidade microbiana e alterações na abundância de certos grupos bacterianos em comparação com indivíduos saudáveis (Shin; Whon; Bae, 2015).

As pesquisas sobre a microbiota intestinal e a SII destacam a importância de um microbioma equilibrado para a saúde gastrointestinal. As descobertas até agora não apenas melhoraram a compreensão dos mecanismos subjacentes à SII, mas também abriram novas vias para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e personalizados (Ford et al., 2020).

Porém, nem sempre os resultados são positivos e muitas vezes são divergentes entre si. Chung *et al.* (2015) encontraram uma maior prevalência de *Bacteroides*, *Firmicutes* e *Fusobacteria* nos pacientes diagnosticados com SII se comparado com indivíduos saudáveis. Já Tang *et al.* (2023) encontrou mais *Bacteroides* e *Firmicutes* em pacientes controles, e *Fusobacteria* e *Proteobacteria* nas pessoas com a síndrome. Resultados podem ser diferentes devido à metodologia do estudo, número de amostras e população estudada. Diferenças na microbiota estão sendo estudadas em vários países do mundo. Estas alterações específicas na microbiota podem servir como biomarcadores diagnósticos, permitindo que os médicos identifiquem a SII com maior precisão.

Shukla *et al.* (2015), relataram a presença de *Pseudomonas* apenas no grupo da SII o que pode estar relacionado a um quadro de inflamação intestinal e alteração da permeabilidade da barreira intestinal, já que bactérias desse gênero são bacilos gram-negativos oportunistas frequentemente associados à infecções hospitalares. Além disso, outra característica significativa que pode indicar disbiose nos pacientes da SII seria a abundância do gênero *Prevotella*, que no estudo de Tang *et al.* (2023) foi identificado apenas nas fezes dos casos.

A microbiota associada a mucosa intestinal, segundo Zhong *et al.* (2017), também apresentou alterações, como o aumento de *E. coli* e *Clostridium* nos pacientes. Essas mudanças podem estar associadas a sintomas como dor abdominal e inflamação. A diversidade microbiana e as variações nos gêneros bacterianos reforçam a hipótese de que a disbiose intestinal desempenha um papel crucial na patofisiologia da SII, embora a natureza exata dessa relação ainda precise de esclarecimento.

Além da modulação imunológica, a microbiota intestinal influencia o eixo

intestino-cérebro, uma via de comunicação bidirecional entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central. Esta interação é mediada por várias vias, incluindo a produção de neurotransmissores e neuromoduladores, a ativação de vias imunológicas e a modulação do sistema nervoso entérico (Raskov *et al.*, 2016). Pesquisas futuras devem focar em identificar os mecanismos específicos pelos quais a microbiota intestinal influencia a função cerebral e como essas interações contribuem para os sintomas psicológicos frequentemente associados à SII, como ansiedade e depressão.

6.2. Eficácia dos tratamentos da SII

O Transplante de Microbiota Fecal (TMF) é uma intervenção inovadora que está ganhando atenção crescente como uma potencial terapia para a SII. O TMF envolve a transferência de microbiota intestinal de um doador saudável para o trato gastrointestinal de um paciente com SII, com o objetivo de restaurar a composição saudável da microbiota e melhorar a função intestinal.

O TMF tem o potencial de aumentar a diversidade microbiana, que é frequentemente reduzida em pacientes com SII. Por exemplo, o estudo realizado por Halkjaer *et al.* (2018) indicou que pacientes com SII que receberam TMF desenvolveram uma microbiota mais diversa. Apesar desses resultados sugerirem que o transplante da microbiota fecal pode restabelecer a microbiota saudável, a sua ação isolada não é suficiente para mitigar as queixas quanto aos sintomas dos pacientes, sugerindo a necessidade de mais pesquisas sobre a durabilidade e eficácia do TMF.

O estudo avaliando a eficácia do transplante fecal administrado por sonda jejunal realizado por El-Salhy *et al.*, (2019b), demonstrou resultados promissores quanto à melhora dos sintomas. O grupo que recebeu a dose maior de TMF teve uma melhora nos sintomas abdominais de 47,3%. Além de melhorias significativas da fadiga e qualidade de vida nos dois grupos que receberam o TMF em comparação com o grupo placebo. Esses resultados indicam uma melhora nos sintomas da síndrome e na qualidade dos pacientes, demonstrando que o tratamento com o transplante de microbiota fecal pode auxiliar na gestão da SII.

No entanto, apesar dos resultados iniciais encorajadores, ainda há muitas questões que precisam ser abordadas antes que o TMF possa ser amplamente adotado como uma terapia para a SII. A segurança e a eficácia a longo prazo do TMF precisam ser rigorosamente avaliadas em estudos clínicos maiores e bem controlados. Além disso, há a necessidade de padronizar os protocolos do transplante, incluindo a seleção de doadores, os métodos de preparação do

transplante e os regimes de administração, para garantir a consistência e a segurança dos procedimentos. Outro aspecto importante a ser considerado é o potencial de efeitos adversos e complicações. Embora o TMF seja geralmente bem tolerado, há riscos associados à transferência de patógenos desconhecidos ou à indução de respostas imunes adversas. Portanto, a triagem rigorosa dos doadores e o monitoramento cuidadoso dos pacientes são essenciais para minimizar esses riscos (El-Salhy *et al.*, 2019b).

A utilização de antibióticos em casos específicos de SII, particularmente onde há suspeita de supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SIBO), também é uma abordagem considerada. A rifaximina, um antibiótico não absorvível, tem sido amplamente estudada e mostrou eficácia em reduzir os sintomas de SII em pacientes com SIBO. O uso de antibióticos visa reduzir as populações bacterianas nocivas que contribuem para a disbiose e os sintomas associados (Ghoshal; Shukla; Ghoshal, 2017). O estudo sobre o tratamento de repetição com Rifaximina (Lembo *et al.*, 2016) demonstrou que o antibiótico proporcionou melhora na dor abdominal e consistência das fezes, com efeitos colaterais mínimos, destacando-se como uma opção viável também para o tratamento da SII com diarreia predominante.

Dietas personalizadas, como a dieta de baixo FODMAP, também têm mostrado eficácia significativa no manejo dos sintomas da SII. A dieta de baixo FODMAP envolve a restrição de certos carboidratos fermentáveis que são mal absorvidos no intestino delgado e fermentados pelas bactérias intestinais, produzindo gases que podem causar distensão, dor abdominal e alterações no trânsito intestinal. Estudos, como o de Dimidi *et al.* (2017), demonstraram que a dieta de baixo FODMAP pode melhorar significativamente os sintomas em uma grande proporção de pacientes com SII, pois reduz a produção de gases e altera favoravelmente o perfil microbiano intestinal.

No estudo de McIntosh *et al.* (2016), foi comprovado que a dieta baixa em FODMAP possui um papel na diminuição da histamina, a qual desempenha um papel importante em relação à hipersensibilidade visceral e à dor abdominal. Pesquisas indicam que a histamina produzida pela microbiota intestinal, especialmente de cepas como *Klebsiella aerogenes*, pode exacerbar a dor por meio da sinalização do receptor de histamina, particularmente os receptores H1 e H4 (Palma *et al.*, 2022). O envolvimento da histamina é ainda apoiado por descobertas de que os antagonistas do receptor H1 podem mitigar a hiperexcitabilidade dos neurônios nociceptivos induzidos por sobrenadantes fecais de pacientes com a síndrome predominantemente constipante (Neary *et al.* 2022). Além disso, houve um aumento do ácido

p-hidroxibenzóico — um importante antioxidante encontrado em frutas e vegetais — e do ácido azeláico — o qual possui propriedades anti-inflamatórias.

No cálculo de correlação de gêneros e famílias bacterianos com a dieta de FODMAP a *Olsenella* e a *Veillonellaceae* apresentaram uma correlação negativa demonstrando que quanto menor a ingestão desses carboidratos maior será a abundância dessas bactérias, o que pode explicar a melhora nos sintomas da SII. Já na dieta alta em FODMAPs houveram correlações positivas com os *Enterococcus* e *Shuttleworthia*, além do aumento da produção de H₂ relacionado às *Ruminococcaceae* e *Roseburia* spp. Pacientes com dieta baixa em FODMAP, no entanto, tiveram uma maior abundância relativa de *Adlercreutzia*, uma bactéria que consome H₂ para a produção de S-equol — metabólito bacteriano que possui propriedades benéficas para a redução de incidência de câncer de próstata, saúde óssea e saúde dermatológica — e pode, portanto, diminuir a formação de gases, como sulfeto de hidrogênio e metano.

Outra estratégia dietética estudada é o aumento da ingestão de fibras fermentáveis. Essas fibras, encontradas em alimentos como frutas, vegetais, legumes e grãos integrais, são fermentadas pelas bactérias intestinais, resultando na produção de ácidos graxos de cadeia curta como butirato, propionato e acetato. Esses SCFAs têm propriedades anti-inflamatórias e desempenham um papel crucial na manutenção da integridade da mucosa intestinal e na regulação do sistema imunológico (El-Salhy *et al.*, 2019a). A produção aumentada desses ácidos graxos pode ajudar a reduzir a inflamação e melhorar a função de barreira do intestino, aliviando sintomas como dor abdominal e distensão.

Os probióticos, que são micro-organismos vivos benéficos, desempenham um papel crucial na manutenção da saúde intestinal. Assim como foi testado por Ishaque *et al.* (2021), os probióticos demonstraram eficácia, com melhora significativa nos sintomas e na qualidade de vida, sugerindo que a modulação da microbiota pode aliviar a sintomatologia da SII. Estudos demonstram que a administração de cepas probióticas específicas, como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, pode reduzir significativamente os sintomas como dor abdominal, distensão e irregularidade intestinal. Singh e Lembo (2021) destacam que essas cepas probióticas têm efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, contribuindo para a restauração da barreira intestinal e a redução da permeabilidade intestinal, que são frequentemente comprometidas em pacientes com SII.

Além dos probióticos, os prebióticos, que são substratos alimentares não digeríveis que promovem o crescimento de bactérias benéficas, também têm mostrado benefícios. Os prebióticos, como a inulina e os frutooligossacarídeos, podem aumentar a produção de ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, que têm efeitos anti-inflamatórios e protetores no

intestino. A suplementação com prebióticos pode, portanto, ajudar a modular a composição da microbiota intestinal, favorecendo um ambiente microbiano saudável e reduzindo os sintomas da SII (Dimidi *et al.*, 2017).

A heterogeneidade na resposta ao tratamento entre os pacientes com SII sugere que abordagens terapêuticas devem ser personalizadas. Bhattarai, Pedrego e Kashyap (2017) argumentam que fatores como genética, estilo de vida e composição individual da microbiota devem ser explorados para desenvolver estratégias de tratamento personalizadas. Por exemplo, a análise genética pode identificar variantes que afetam a resposta inflamatória ou a digestão de certos nutrientes, enquanto o sequenciamento da microbiota pode revelar desequilíbrios específicos que necessitam de correção. Abordagens personalizadas podem incluir dietas específicas, suplementos probióticos selecionados e intervenções farmacológicas adaptadas às características individuais do paciente.

A personalização do tratamento da SII também leva em consideração a diversidade de sintomas dos pacientes. A síndrome pode se manifestar de diferentes maneiras, incluindo a predominância de diarreia, constipação ou uma alternância entre ambos. Portanto, a escolha de probióticos específicos, prebióticos ou ajustes dietéticos deve ser adaptada ao fenótipo específico de SII apresentado por cada paciente. Esta abordagem personalizada é essencial para maximizar a eficácia do tratamento e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Além disso, a personalização do tratamento da SII também deve considerar fatores como a genética do paciente, o estilo de vida e outras condições de saúde concomitantes. A análise do microbioma intestinal através de tecnologias avançadas como a metagenômica pode fornecer informações detalhadas sobre a composição do microbioma específico de cada paciente, permitindo intervenções terapêuticas mais precisas e eficazes.

6.3. A microbiota como biomarcador da SII

A identificação de perfis específicos de microbiota associados à Síndrome do Intestino Irritável é um avanço promissor que pode transformar a abordagem diagnóstica desta condição complexa. Estudos recentes têm mostrado que a disbiose intestinal, caracterizada por um desequilíbrio na composição bacteriana, pode ser um marcador interessante no processo de diagnóstico da SII. Esta descoberta tem implicações clínicas significativas, pois permite o desenvolvimento de biomarcadores que podem auxiliar no diagnóstico precoce e preciso da Síndrome.

Os biomarcadores microbianos também têm o potencial de personalizar os tratamentos

para a SII, que é uma condição heterogênea, com variações significativas na apresentação dos sintomas e nas respostas ao tratamento entre os pacientes. Ao identificar os perfis microbianos específicos de cada paciente, os médicos podem personalizar as intervenções terapêuticas, escolhendo probióticos específicos ou ajustando as dietas para abordar a disbiose identificada. Isso pode aumentar a eficácia dos tratamentos e melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, a utilização de biomarcadores microbianos oferece a vantagem de intervenções mais rápidas e específicas. A identificação precoce da disbiose pode permitir intervenções preventivas que podem minimizar ou evitar a progressão dos sintomas da SII. Por exemplo, pacientes identificados com perfis de microbiota indicativos de SII podem ser submetidos a tratamentos com probióticos ou mudanças dietéticas antes que os sintomas se tornem severos (Bhattarai, Pedrogo e Kashyap, 2017).

Lo Presti *et al.* (2019) identificaram diferenças na composição microbiana, como a presença de *Rikenellaceae* e *Akkermansia muciniphila* apenas nos pacientes com SII, sugerindo que essas bactérias podem servir como potenciais biomarcadores. Comparando com um grupo controle saudável, Gryaznova *et al.* (2024) encontraram diferenças significativas na abundância relativa de certos filos e gêneros bacterianos. Houve uma redução nos níveis de *Bacteroidetes* nos pacientes com SII, enquanto o filo como *Firmicutes* e a família *Erysipelotrichaceae* foram mais abundantes. A análise revelou que essas alterações na microbiota intestinal poderiam servir como potenciais marcadores diagnósticos para a SII, especialmente considerando as variações que foram estatisticamente significativas.

No estudo de Gryaznova *et al.* (2024), foi encontrado uma diminuição significativa do filo *Bacteroidetes*, levando em consideração que esse filo produz butirato, que está associado a indicadores de microbiota saudável, reduzindo a inflamação e desempenhando um papel no desenvolvimento normal e reparo do intestino, essa diminuição pode estar associada aos sintomas da síndrome

Outro exemplo promissor de biomarcador é o uso de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), produzidos por bactérias fermentadoras no intestino. Os SCFAs, como o butirato, têm propriedades anti-inflamatórias e são encontrados em níveis reduzidos em pacientes com SII. A medição dos níveis desses ácidos graxos no intestino pode servir como um indicador da saúde microbiana e ajudar a diagnosticar a SII (Adak e Khan, 2018).

Outro biomarcador potencial é a análise de metabólitos específicos produzidos pela microbiota. Estudos têm mostrado que certos metabólitos, como o triptofano, estão alterados em pacientes com SII como uma consequência direta da disbiose de bactérias produtoras de SCFAs (Bhattarai; Muniz; Kashyap, 2017). A quantificação desses metabólitos pode fornecer

uma ferramenta diagnóstica adicional e ajudar a diferenciar a SII de outras condições gastrointestinais com sintomas semelhantes.

Pesquisas adicionais são necessárias para validar a utilização de biomarcadores microbianos em larga escala. Ensaios clínicos rigorosos devem ser conduzidos para determinar a precisão e a confiabilidade desses biomarcadores na prática clínica. Além disso, é essencial entender como fatores como dieta, medicamentos e estilo de vida influenciam a microbiota intestinal e, conseqüentemente, os biomarcadores da SII. Essa compreensão mais profunda pode levar ao desenvolvimento de protocolos de diagnóstico padronizados que incorporam a análise da microbiota.

O desenvolvimento de novas tecnologias, como a metagenômica e a metabolômica, permitirá uma análise mais detalhada da microbiota intestinal e suas funções metabólicas. Essas tecnologias podem ajudar a identificar novas espécies bacterianas e metabólitos associados à saúde intestinal e à SII, fornecendo *insights* valiosos para o desenvolvimento de novas terapias (Gomaa, 2020). A metagenômica permite o sequenciamento do DNA microbiano para identificar e quantificar as populações bacterianas, enquanto a metabolômica analisa os produtos metabólicos para entender melhor as funções biológicas da microbiota. Esses avanços tecnológicos podem acelerar a descoberta de novos alvos terapêuticos e biomarcadores diagnósticos.

7. CONCLUSÃO

A Síndrome do Intestino Irritável (SII) é uma condição gastrointestinal funcional que afeta uma parcela significativa da população global, caracterizando-se por sintomas recorrentes de dor abdominal, desconforto, distensão e alterações nos hábitos intestinais, sem anormalidades estruturais detectáveis. Nas últimas décadas, a pesquisa sobre a microbiota intestinal tem avançado substancialmente, revelando uma conexão intrincada entre a

composição microbiana do trato gastrointestinal e a patofisiologia da SII.

A microbiota intestinal, um ecossistema complexo composto por trilhões de micro-organismos, desempenha um papel crucial na saúde humana, influenciando desde a digestão e absorção de nutrientes até a modulação do sistema imunológico e a proteção contra patógenos. Alterações na composição e na função dessa comunidade microbiana, um estado conhecido como disbiose, têm sido associadas a diversas condições de saúde, incluindo a SII. Estudos demonstram que pacientes com SII frequentemente apresentam um perfil microbiano distinto em comparação com indivíduos saudáveis, com uma diminuição da diversidade bacteriana e alterações nas proporções de certos grupos microbianos.

Neste trabalho, a partir da revisão de diversos estudos, revelou-se que a disbiose pode ser um fator central na manifestação dos sintomas, além de que a própria síndrome pode causar um desequilíbrio na microbiota, sugerindo que a modulação da mesma, por meio de terapias com probióticos, antibióticos específicos e dietas com baixo teor de FODMAP, pode ser uma estratégia eficaz para o manejo da síndrome. Além disso, o desenvolvimento e validação de biomarcadores relacionados à microbiota oferecem uma perspectiva promissora para avanços diagnósticos.

Apesar dos avanços significativos, há ainda muitas lacunas no conhecimento sobre a relação entre a microbiota intestinal e a SII. A heterogeneidade dos pacientes com SII, a variabilidade nas metodologias de estudo e a complexidade do ecossistema microbiano são desafios que necessitam de abordagens de pesquisa mais integradas e sofisticadas. Ensaios clínicos bem desenhados, com amostras maiores e análises longitudinais, são essenciais para validar as intervenções terapêuticas e compreender melhor os mecanismos subjacentes.

Em suma, a compreensão da microbiota intestinal na Síndrome do Intestino Irritável é um campo promissor que oferece novas perspectivas para o diagnóstico e o tratamento desta condição debilitante. Assim, o estudo reforça a necessidade de abordagens integradas, considerando a microbiota como uma aliada na compreensão e no tratamento da SII.

As limitações dos estudos compilados e revisados por este trabalho incluem: o tamanho da amostra, já que alguns estudos possuem amostras pequenas o que pode diminuir a generalização dos resultados; Diferenças nas metodologias dos estudos e variáveis analisadas podem dificultar a comparação direta entre os estudos; Alguns estudos podem ser restritos a populações específicas, limitando sua aplicabilidade global.

Já as limitações da revisão realizada foram: Limitação do período, já que o recorte temporal foi limitado a uma década, podendo ter excluídos diversos estudos relevantes publicados anteriormente; Diferenças nos resultados dos artigos tornam difícil formar um

consenso sobre o papel da microbiota na SII; Falta de estudos experimentais para serem revisados; Pesquisa com descritores no banco de dados podem ter excluído inadequadamente artigos relacionados ao assunto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAK, A.; KHAN, M. R. An insight into gut microbiota and its functionalities. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 76, n. 3, p. 473–493, 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-018-2943-4>>. Acesso em: 26 abr. 2024.

ALI, A.; TAN, H. ; KAIKO, G. E. Role of the Intestinal Epithelium and Its Interaction With the Microbiota in Food Allergy. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 2020. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.604054/full>>. Acesso em: 27 out. 2024.

ALVAREZ, W. C. **Neuroses and functional diseases of the digestive tract: The sore colon, or the syndrome of "mucous" or "spastic colitis"**. In: ALVAREZ, W. C. *The neuroses: Diagnosis and management of functional disorders and minor psychoses*. 1. ed. Philadelphia: W. B. SAUNDERS COMPANY, 1951. cap. 18, p. 360-367. Disponível em: <<https://archive.org/details/neurosesdiagnosi00alva/page/624/mode/1up?view=theater>>. Acesso em: 09 set. 2024.

ARNAOUT, A. Y., *et al.* The prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome (PRIBS study) among adults in low- and middle-income countries: A multicenter cross-sectional study. **Health Science Reports**, v. 6, n. 10, 2023. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hsr2.1592>>. Acesso em: 17 out. 2024.

BARBARA, G. *et al.* The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. **Gastroenterology**, v. 150, n. 6, ed. 8, p. 1305-1318, 1 maio 2016. Disponível em: <[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(16\)00219-5/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(16)00219-5/fulltext)>. Acesso em: 9 out. 2024

BARGEN, J. A. Comment: The problem of the syndrome of irritable bowel. **Gastroenterology**, v. 30, n. 4, p. 703-706, 1956. Disponível em: <[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(56\)80039-5/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(56)80039-5/pdf)>. Acesso em: 04 de nov. de 2024

BATISTA, M. S.; XAVIER, K. D. F. ; SILVA, M. C. LOW FODMAPs: papel na síndrome do intestino irritável. **Research Society and Development**, v. 11, n. 9, 2022. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/31803>>. Acesso em: 8 nov. 2024.

BELLONO, N. W., *et al.* Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors that Couple to Sensory Neural Pathways. **Cell**, v. 170, n. 1, p. 185- 198, 2017. Doi:10.1016/j.cell.2017.05.034. Disponível em: <<https://www.nature.com/nature-index/article/10.1016/j.cell.2017.05.034>>. Acesso em: 06 nov. 2024

BHATTARAI, Y.; MUNIZ, D. A ; KASHYAP, P. C. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? **AJP Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 312, n. 1, p. G52–G62, 2016. Disponível em: <<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.00338.2016>>. Acesso em: 8 nov. 2024.

BIDELL, M. R.; HOBBS A. L. V.; LODISE, T. P. Gut microbiome health and dysbiosis: A clinical primer. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 42, n. 11, p. 849–857, 2022. Disponível em: <<https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/phar.2731>>. Acesso em: 03 out. 2024.

BLACK, C. J.; FORD, A. C. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 17, n. 8, p. 473-486, 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41575-020-0286-8>>. Acesso em: 02 set. 2024.

BODE, C; BODE, J. C.; Effect of alcohol consumption on the gut. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 17, n. 4, p. 575–592, 2003. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521691803000349?via%3Dihub>>. Acesso em: 18 out. 2024.

BOLEN, B. How an Organic Disease Differs From a Functional Disorder. **Very well Health**, 13 out. 2023. Disponível em: <<https://www.verywellhealth.com/organic-disease-1944921>>. Acesso em: 06 nov. 2024.

CAMILLERI, M. Irritable Bowel Syndrome: Straightening the road from the Rome criteria. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 32, n. 11, 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nmo.13957>>. Acesso em: 20 out. 2024.

CHEN, Y. *et al.* Associations of modifiable factors with risk of irritable bowel syndrome. **Frontiers in Nutrition**, v. 11, 2024. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2024.1362615/full>>. Acesso em: 13 set. 2024.

CHUNG, C. S. *et al.* Differences of microbiota in small bowel and feces between irritable bowel syndrome patients and healthy subjects. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 51, n. 4, p. 410-419, 2016. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365521.2015.1116107>>. Acesso em: 01 nov. 2024.

CHONG, P. P. *et al.* The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 1136, 2019. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2019.01136/full>>. Acesso em: 16 set. 2024.

COLLEN, A. **10% Humano**: Como micro-organismos são a chave para a saúde do corpo e da mente. 1. ed. Rio de Janeiro: Sextante, 2016. 287 p. ISBN 978-85-431-0344-0.

COLLINS, J. T; NGUYEN, A. ; BADIREDDY M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Small Intestine. **StartPearls Publishing LLC**, 2024. PMID: 29083773 Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459366/>>. Acesso em: 10 out. 2024.

CRESCI, G. A. ; BAWDEN, E. Gut Microbiome: What we do and don't know. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 30, n. 6, p. 734–746, 2015. Disponível em: <<https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0884533615609899>>. Acesso em: 13 out. 2024.

DALVI, F.. Sintoma, doença, síndrome e transtorno: você sabe a diferença? - **Academia Médica**. Disponível em: <<https://academiamedica.com.br/blog/sintoma-doenca-sindrome-e-transtorno-voce-sabe-a-diferenca>>. Acesso em: 23 set. 2024.

DAVANI-DAVARI, D. *et al.* Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. **Foods**, v. 8, n. 3, 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2304-8158/8/3/92>>. Acesso em: 12 dez. 2024.

DEFREES, D. N.; BAILEY, J. Irritable Bowel Syndrome. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 44, n. 4, p. 655–671, 2017. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0095454317301033?via%3Dihub>>. Acesso em: 05 mai. 2024

DE LA COCHETIÈRE, M. F. *et al.* Resilience of the Dominant Human Fecal Microbiota upon Short-Course Antibiotic Challenge. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 11, p. 5588–5592, 2005. Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/jcm.43.11.5588-5592.2005>>. Acesso em: 29 out. 2024.

DETHLEFSEN, L. *et al.* The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing. **PLoS Biology**, v. 6, n. 11, p. 2383-2400, 2008. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.0060280#:~:text=The%20human%20intestinal%20microbiota%20is,chronic%20disease%20in%20some%20individuals.>>. Acesso em: 29 out. 2024.

DICKS, L. Our Mental Health Is Determined by an Intrinsic Interplay between the Central Nervous System, Enteric Nerves, and Gut Microbiota. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 1, p. 38–54, 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/25/1/38>>. Acesso em: 12 out. 2024.

DIMIDI, E. *et al.* Mechanisms of Action of Probiotics and the Gastrointestinal Microbiota on Gut Motility and Constipation. **Advances in Nutrition**, v. 8, n. 3, p. 484-494, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2161831322006792>>. Acesso em: 10 jul. 2024

DOMINIANNI, C.; SINHA, R.; GOEDERT, J. J.; *et al.* Sex, Body Mass Index, and Dietary Fiber Intake Influence the Human Gut Microbiome. **PLOS ONE**, v. 10, n. 4, 2015. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0124599&type=printable>>. Acesso em: 17 out. 2024.

DROSSMAN, D. A. ; DUMITRASCU, D. L. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. **Journal of gastrointestinal and liver diseases**, v. 15, n. 3, p. 237–241, 2006. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/6782362_Rome_III_New_standard_for_functional_gastrointestinal_disorders>. Acesso em: 20 out. 2024.

EIJSBOUTS, C. *et al.* Genome-wide analysis of 53,400 people with irritable bowel syndrome highlights shared genetic pathways with mood and anxiety disorders. **Nature Genetics**, v. 53, n. 11, p. 1543–1552, 2021. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8571093/>>. Acesso em: 6 nov. 2024.

EL-SALHY, M.; HATLEBAKK, J. G.; HAUSKEN, T. Diet in Irritable Bowel Syndrome (IBS): Interaction with Gut Microbiota and Gut Hormones. **Nutrients**, v. 11, n. 1824, 2019a. doi: 10.3390/nu11081824. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/11/8/1824>>. Acesso em: 06 jul. 2024.

EL-SALHY, M. *et al.* Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Gut**, v. 69, n. 5, p.

859–867, 2019b. Disponível em: <<https://gut.bmj.com/content/69/5/859>>. Acesso em: 01 nov. 2024.

FASANO, A. Zonulin and Its Regulation of Intestinal Barrier Function: The Biological Door to Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. **Physiological Reviews**, v. 91, n. 1, p. 151–175, 2011. Disponível em: <<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00003.2008>>. Acesso em: 28 out. 2024.

FISH, E. M; SHUMWAY, K. R. ; BURNS, B. Physiology, Small Bowel. **StartPearls Publishing LLC**, 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532263/>>. Acesso em: 10 out. 2024.

FORD, A. C. *et al.* Irritable bowel syndrome. **The Lancet**, v. 396, n. 10263, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673620315488>>. Acesso em: 16 ago. 2024.

FRAUCHES, A. B *et al.* **O sistema nervoso entérico.** In: BRITO, G. A. C; ORÍA, R. B. Sistema digestório: integração básico-clínica. 1. ed.: Edgard Blucher, 2016. cap. 13, p. 315-333. ISBN 9788580391893. *E-book* (836 p). Disponível em: <<https://openaccess.blucher.com.br/article-list/sistema-digestorio-317/list/#undefined>>. Acesso em: 01 out. 2024.

GARCIA-ETXEARRIA, K. *et al.* Increased Prevalence of Rare Sucrase-isomaltase Pathogenic Variants in Irritable Bowel Syndrome Patients. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, n. 10, p. 1673–1676, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29408290/>>. Acesso em: 19 out. 2024.

GRYAZNOVA, M. *et al.* Fecal Microbiota Characteristics in Constipation-Predominant and Mixed-Type Irritable Bowel Syndrome. **Microorganisms**, v. 12, n. 7, p. 1414–1414, 2024. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-2607/12/7/1414>>. Acesso em: 01 nov. 2024.

GOMAA, E. Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. **Antonie van Leeuwenhoek**, v. 113, n. 12, p. 2019–2040, 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10482-020-01474-7>>. Acesso em: 24 out. 2024.

GORDON, J. *et al.* Superorganisms and Holobionts. **Microbe**, v. 8, n. 4, p. 152-153, 2013. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/David-Relman/publication/275399797_Superorganisms_and_Holobionts/links/5565342008ae06101abe02c1/Superorganisms-and-Holobionts.pdf>. Acesso em: 13 out. 2024.

GHOSHAL, U. C.; SHUKLA, R.; GHOSHAL, U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. **Gut and Liver**, v. 11, n. 2, p. 196-208, 2017. Disponível em: <<https://www.gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl16126>>. Acesso em: 10 ago. 2024

GUIMARÃES, D. T. **Dicionário de termos de saúde.** 5º ed. São Paulo: Rideel, 2014.

HALKJÆR, S. I. *et al.* Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study.

Gut, v. 67, n. 12, p. 2107–2115, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29980607/>. Acesso em: 01 nov. 2024.

HAWKINS, H. P. The reality of enterospasm and its mimicry of appendicitis. **BMJ**, v. 1, n. 2350, p. 65–69, 1906. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2380350/pdf/brmedj08047-0005.pdf>. Acesso em: 25 jun. 2024.

HOLTMANN, G. J.; FORD, A. C.; TALLEY, N. J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 1, n. 2, p. 133-146, 2016. Epub, 8 set. 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468125316300231>. Acesso em: 10 out. 2024.

HOWSHIP, John. **Practical remarks on the discrimination and successful treatment of spasmodic stricture in the colon**: considered as an occasional cause of habitual confinement of the bowels. 1. ed. Londres: Burgess and Hill, 1830. 50 p. v. 1. Disponível em: <https://archive.org/details/b21473948/mode/2up>. Acesso em: 26 jun. 2024.

HURST, A. The unhappy colon. **Lancet**, v. 225, n. 5835, p. 1483–1487, 1935. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(01\)12507-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(01)12507-9/fulltext). Acesso em: 20 jun. 2024.

ISHAQUE, S. M. *et al.* A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult®) in the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. **BMC Gastroenterology**, v. 18, n. 1, 2018. Disponível em: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-018-0788-9>. Acesso em: 01 nov. 2024.

JAMES, S. C. *et al.* Gut Microbial Metabolites and Biochemical Pathways Involved in Irritable Bowel Syndrome: Effects of Diet and Nutrition on the Microbiome. **The journal of nutrition: Critical Review**, Auckland, v. 150, n. 5, p. 1012-1021, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622021678?via%3Dihub>. Acesso em: 8 out. 2024.

JANDHYALA, S. M. *et al.* Role of the normal gut microbiota. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 29, p. 8787–8803, 2015. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i29/8787.htm>. Acesso em: 14 out. 2024.

JETHWANI, P. ; GROVER, K. Gut Microbiota in Health and Diseases – A Review. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, v. 8, n. 08, p. 1586–1599, 2019. Disponível em: <https://www.ijemas.com/8-8-2019/Poonam%20Jethwani%20and%20Kiran%20Grover.pdf>. Acesso em: 24 out. 2024.

JORDAN, S. M.; KIEFER, E. D. The irritable Colon. **Journal of the American Medical Association**, v. 93, n. 8, p. 592-595, 1929. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/269399>. Acesso em: 03 set. 2024.

KANO, M. *et al.* Altered brain and gut responses to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with irritable bowel syndrome. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 2017. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5622133/pdf/41598_2017_Article_9635.pdf>. Acesso em: 10 out. 2024.

KHOSRAVI, A. ; MAZMANIAN, S. K. Disruption of the gut microbiome as a risk factor for microbial infections. **Current Opinion in Microbiology**, v. 16, n. 2, p. 221–227, 2013.

Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S136952741300043X?via%3Dihub>>.

Acesso em: 26 out. 2024.

KLEM, F. *et al.* Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. **Gastroenterology**, v. 152, n. 5, p. 1042-1054, 2017. Disponível em:

<[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(17\)30008-2/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fcrossmark.crossref.org%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(17)30008-2/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fcrossmark.crossref.org%2F)>. Acesso em: 29 out. 2024.

KIM, N. **Irritable Bowel Syndrome**. In: KIM, N. Sex/Gender-Specific Medicine in the Gastrointestinal Diseases. 1. ed. Singapura: Springer, 2022. p. 237–258. ISBN 978-981-19-0120-1. *E-book* (478 p.).

KRUIS, W. *et al.* Diagnostic Score for the Irritable Bowel Syndrome. **Gastroenterology**, Munique, v. 87, n. 1, ed. 1, p. 1-7, 1984. Disponível em: <

[https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(84\)90119-7/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(84)90119-7/fulltext)>. Acesso em: 10 out. 2024.

LACY, B. E., *et al.* Bowel Disorders. **Gastroenterology**, v. 150, n. 6, p. 1393-1407, 2016.

Disponível em:

<<https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085%2816%2900222-5/fulltext>>. Acesso em: 21 out. 2024.

LACY, B. E.; PATEL, N. K. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. **Journal of Clinical Medicine**, v. 6, n. 11, p. 99, 2017. Disponível em:

<<https://www.mdpi.com/2077-0383/6/11/99>>. Acesso em: 13 set. 2024

LATHAKUMARI R. H. *et al.* Antibiotics and the gut microbiome: Understanding the impact on human health. **Medicine in Microecology**, v. 20, 2024. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590097824000090?via%3Dihub>>.

Acesso em: 29 out. 2024.

LEBLANC, J. G., *et al.* Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 24, n. 2, p. 160–168, 2012. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S095816691200119X?via%3Dihub>>.

Acesso em: 26 out. 2024.

LEMBO, A. *et al.* Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. **Gastroenterology**, v. 151, n. 6, p.

1113–1121, 2016. Disponível em:

<[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(16\)34926-5/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(16)34926-5/fulltext)>. Acesso em: 01 nov. 2024.

LENOVER, M. B.; SHENK, M. K. What is Irritable Bowel Syndrome and How Does Behavior Influence it?. **Frontiers for young minds**, v. 12. Disponível

em:<<https://kids.frontiersin.org/articles/10.3389/frym.2024.1349444/full>>. Acesso em: 06 nov. 2024

LOPES, A.D; LICHTENSTEIN, A. William Osler. **Revista de Medicina**, v. 86, n. 3, p. 185–188, 2007. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/download/59194/62211/76102>>. Acesso em: 23 jun. 2024.

LOPETUSO, L. R. *et al.* Gut Microbiota in Health, Diverticular Disease, Irritable Bowel Syndrome, and Inflammatory Bowel Diseases: Time for Microbial Marker of Gastrointestinal Disorders. **Digestive Diseases**, v. 36, n. 1, p. 56–65, 2017. Disponível em: <<https://karger.com/ddi/article-abstract/36/1/56/102331/Gut-Microbiota-in-Health-Diverticular-Disease?redirectedFrom=fulltext>>. Acesso em: 15 nov. 2024.

LO PRESTI, A. *et al.* Fecal and Mucosal Microbiota Profiling in Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 2019. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2019.01655/full>>. Acesso em: 01 nov. 2024.

LOVELL, R. M ; FORD, A. C. Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 10, n. 7, ed. 4, p. 712-721, 2012. Disponível em: <[https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(12\)00308-4/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(12)00308-4/fulltext)>. Acesso em: 24 out. 2024.

LUNDSTROM O, MANJER J, OHLSSON B. Smoking is associated with several functional gastrointestinal symptoms. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 51, n. 8, p. 914–922, 2016. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2016.1174878>>. Acesso em: 18 out. 2024

MAELI. Sistema Digestório. **UNESP**, 2010. Disponível em: <https://www2.ibb.unesp.br/departamentos/Morfologia/material_didatico/Profa_Maeli/Aulas_Bio/digestorio_3_bio_2010.pdf>. Acesso em: 05 nov. 2024

MANNING, A P; THOMPSON, W G ; HEATON, K W. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. **BMJ**, v. 2, n. 6150, p. 1496–1496, 1978. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1607467/>>. Acesso em: 21 ago. 2024.

MANSOOR, M. *et al.* Diagnostic potential of various laboratory tests for irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 74, n. 7, p. 1300–1308, 2024. Disponível em: <https://jpma.org.pk/index.php/public_html/article/view/10571>. Acesso em: 24 out. 2024.

MARGOLIS, K. G.; CRYAN, J. F. ; MAYER, E. A. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. **Gastroenterology**, v. 160, n. 5, p. 1486–1501, 2021. Disponível em: <<https://www.gastrojournal.org/action/showPdf?pii=S0016-5085%2821%2900268-7>>. Acesso em: 10 out. 2024.

MARTINS, A.; PEQUITO, A.; BALTAZAR, A. L. Disbiose Intestinal e Síndrome do Intestino Irritável: efeito de uma dieta baixa em FODMAPs. **Acta Portuguesa de Nutrição**, v. 22, p.

38–41. Disponível em:

<https://actaportuguesadenutricao.pt/wp-content/uploads/2020/12/07_ARTIGO-REVISÃO.pdf>. Acesso em: 08 nov. 2024

MARTINEZ, R. *et al.* **A Anatomia do tubo digestivo**. In: BRITO, G. A. C; ORIÁ, R. B. Sistema digestório: integração básico-clínica. 1. ed.: Edgard Blucher, 2016. cap. 2, p. 61-88. ISBN 9788580391893. *E-book* (836 p). Disponível em:

<<https://openaccess.blucher.com.br/article-list/sistema-digestorio-317/list/#undefined>>. Acesso em: 01 out. 2024

MAZMANIAN, S. K ; KASPER, D. L. The love–hate relationship between bacterial polysaccharides and the host immune system. **Nature reviews: Immunology**, v. 6, n. 11, p. 849–858, 2006. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nri1956>>. Acesso em: 28 out. 2024.

MAXWELL, PR; MENDALL, MA ; KUMAR, D. Irritable bowel syndrome. **Lancet**, v. 350, n. 9092, p. 1691–1695, 1997. Disponível em:

<[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(97\)05276-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(97)05276-8/abstract)>. Acesso em: 24 jun. 2024.

MCINTOSH, K. *et al.* FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. **Gut**, v. 66, n. 7, p. 1241–1251, 2016. Disponível em:

<<https://gut.bmj.com/content/early/2016/03/14/gutjnl-2015-311339.info?versioned=true>>. Acesso em: 15 nov. 2024.

MORAES-FILHO, J. P.; QUIGLEY, E. M. M. The intestinal microbiota and the role of probiotics in irritable bowel syndrome: a review. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 52, n.4, p. 331-338, 2015. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/ag/a/yGY6VspqbHj8yvpKS6RbbXP/?lang=en>>. Acesso em: 10 out. 2024.

NATIONAL INSTITUTE OF CLINICAL EXCELLENCE. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. **NICE**, Reino Unido, 2017. Disponível em:

<<https://www.nice.org.uk/guidance/cg61>>. Acesso em: 08 nov. 2024

NEARY, E. *et al.* A243 Histamine h1-receptor antagonists suppress the hyperexcitability of nociceptive neurons exposed to ibs-c patient stool supernatants. **Journal of the Canadian Association of Gastroenterology**, v. 5, n. 1 suplementar, p. 135–136, 2022. Disponível em:

<https://academic.oup.com/jcag/article/5/Supplement_1/135/6533062?login=false>. Acesso em: 13 nov. 2024.

NIGAM, Y.; KNIGHT, J.; WILLIAMS, N. Gastrointestinal tract 5: the anatomy and functions of the large intestine. **Nursing Times**, v. 115, n. 10, p. 50-53, 2019. Disponível em:

<<https://typeset.io/pdf/gastrointestinal-tract-5-the-anatomy-and-functions-of-the-58mbkp1f2c.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2024.

NILSSON D, OHLSSON B. Gastrointestinal symptoms and irritable bowel syndrome are associated with female sex and smoking in the general population and with unemployment in men. **Frontiers in medicine**, v. 8, 2021. Disponível em:

<<https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.646658/full>>. Acesso em: 07 ago. 2024.

OKA, P. *et al.* Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, 2020. Disponível em:

<[https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(20\)30217-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(20)30217-X/abstract)>.

Acesso em: 03 ago. 2024.

OSLER, W. **The Principles and Practice of Medicine**, 8. ed. New York and London: D. Appleton and Company, 1912. Disponível em:

<<https://archive.org/details/principlesandpr04oslegoog/page/n6/mode/2up?ref=ol>>

Acesso em: 24 jun. 2024

PALMA, G. *et al.* Histamine production by the gut microbiota induces visceral hyperalgesia through histamine 4 receptor signaling in mice. **Science Translational Medicine**, v. 14, n. 655, 2022. Disponível em: <<https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abj1895>>. Acesso em: 13 nov. 2024.

PANT, K. *et al.* The Role of Gut Microbiome-Derived Short-Chain Fatty Acid Butyrate in Hepatobiliary Diseases. **American Journal Of Pathology**, v. 193, n. 10, p. 1455–1467, 2023.

Disponível em: <[https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440\(23\)00238-9/fulltext#fig4](https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(23)00238-9/fulltext#fig4)>.

Acesso em: 10 out. 2024.

PAPPACHAN, J. M.; FERNANDEZ, C. J.; STRATAKIS, C. A.

Hypothalamic–pituitary–adrenal axis and blood pressure regulation. In: PAPPACHAN, J. M.; FERNANDEZ, C. J. *Endocrine Hypertension: From Basic Science to Clinical Practice.* Elsevier Inc, 2023. cap. 4, p. 53-62. ISBN 978-0-323-96120-2. *E-book* (381 p).

PECYNA, P. *et al.* Gender Influences Gut Microbiota among Patients with Irritable Bowel Syndrome. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 13, 2023. Disponível em:

<<https://www.mdpi.com/1422-0067/24/13/10424>>. Acesso em: 15 nov. 2024.

PERERA, Jennifer. The human microbiome: Role in health and disease and its potential applications. **Ceylon Journal of Medical Science**, v. 54, n. 2, p. 3-10, 2017. Disponível em:

<<https://cjms.sljol.info/articles/10.4038/cjms.v54i2.4927>>. Acesso em: 06 nov. 2024

PETERSON, J., et al. **The NIH Human Microbiome Project.** **Genome Research**, v. 19, n. 12, p. 2317–2323, 2009. Disponível em: <https://genome.cshlp.org/content/19/12/2317>. Acesso em: 23 abr. 2024.

PETERSON, L. W. ; ARTIS, D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. **Nature reviews. Immunology**, v. 14, n. 3, p. 141–153, 2014.

Doi:10.1038/nri3608. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nri3608>>. Acesso em: 27 out. 2024.

POMPEI, A., *et al.* Folate Production by Bifidobacteria as a Potential Probiotic Property. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 73, n. 1, p. 179–185, 2006. Disponível em:

<<https://journals.asm.org/doi/10.1128/aem.01763-06>>. Acesso em: 26 out. 2024.

PORWAL, A. *et al.* The Irritable Bowel Syndrome (IBS): Understanding its types, prevalence, and treatment options. **World Journal of Advanced Research and Reviews**, v. 22, n. 1, p. 720–728, 2024. Disponível em:

<<https://wjarr.com/content/irritable-bowel-syndrome-ibs-understanding-its-types-prevalence-and-treatment-options>>. Acesso em: 6 nov. 2024.

PROCTOR, L. M. *et al.* The integrative hmp (ihmp) research network consortium. The Integrative Human Microbiome Project. **Nature**, v. 569, n. 7758, p. 641–648, 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41586-019-1238-8>>. Acesso em: 14 fev. 2024

RASKOV, H. *et al.* Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. **Gut microbes**, v. 7, n. 5, p. 365-383, 18 ago. 2016. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2016.1218585>>. Acesso em: 9 out. 2024.

REDING, K. W. *et al.* Relationship Between Patterns of Alcohol Consumption and Gastrointestinal Symptoms Among Patients With Irritable Bowel Syndrome. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 108, n. 2, p. 270–276, 2013. Disponível em: <https://journals.lww.com/ajg/abstract/2013/02000/relationship_between_patterns_of_alcohol.23.aspx>. Acesso em: 8 nov. 2024.

REIGSTAD, C. S. *et al.* Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. **The FASEB Journal**, v. 29, n. 4, p. 1395–1403, 2015. Disponível em: <<https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1096/fj.14-259598>>. Acesso em: 10 out. 2024.

RIBEIRO, A. A. *et al.* Microbioma humano: uma interação predominantemente positiva. **Uningá Review**, v. 19, n. 1, 2014. Disponível em: <<https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1526>>. Acesso em: 2 jun. 2024.

RIBEIRO, L. W.. Dieta com baixo teor de FODMAPs é muito eficaz no controle dos distúrbios gastrointestinais. **Energíe Nutrição**. Disponível em: <<https://energienutricao.com.br/blog/dieta-com-baixo-teor-de-fodmaps/>>. Acesso em: 2 nov. 2024.

RINNINELLA, E. *et al.* What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem Across Age, Environment, Diet, and Diseases. **Microorganisms**, v. 7, n. 1, p. 14–14, 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-2607/7/1/14>>. Acesso em: 26 out. 2024.

ROME FOUNDATION, 2016. Disponível em: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>. Acesso em: 07 nov. 2024

RYLE, An Address ON CHRONIC SPASMODIC AFFECTIONS OF THE COLON AND THE DISEASES WHICH THEY SIMULATE. **Lancet**, v. 212, n. 5492, p. 1115–1119, 1928. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)84886-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)84886-2/fulltext)>. Acesso em: 30 jun. 2024.

SADEGHIAN, M. *et al.* Physical activity in relation to irritable bowel syndrome among Iranian adults. **Plos One**, v. 13, n. 10, 2018. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0205806>>. Acesso em: 19 out. 2024.

SCHMULSON, M. J.; DROSSMAN, D. A. What Is New in Rome IV. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 23, n. 2, p. 151-163, 2017. Disponível em: <<https://www.jnmjournal.org/journal/view.html?doi=10.5056/jnm16214>>. Acesso em: 05 abr. 2024.

SCHOFIELD, P. F.; HABOUBI, N. Y.; MARTIN, D. F. **Irritable Bowel Syndrome**. In: SCHOFIELD, P. F. *et al.* Highlights in Coloproctology. 1. ed. Londres: Springer, 1993. cap. 14, p. 112-115. Disponível em: <https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4471-3456-5_14>. Acesso em: 01 fev. 2024.

SHIN, N. R.; WHON, T. W.; BAE, J. W. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. **Trends in biotechnology**, v. 33, n. 9, p. 496–503, 2015. Disponível em: <[https://www.cell.com/trends/biotechnology/abstract/S0167-7799\(15\)00139-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0167779915001390%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/biotechnology/abstract/S0167-7799(15)00139-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0167779915001390%3Fshowall%3Dtrue)>. Acesso em: 27 out. 2024.

SHUKLA, R. *et al.* Fecal Microbiota in Patients with Irritable Bowel Syndrome Compared with Healthy Controls Using Real-Time Polymerase Chain Reaction: An Evidence of Dysbiosis. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 60, n. 10, p. 2953–2962, 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-015-3607-y>>. Acesso em: 15 nov. 2024.

SIKANDER A.; RANA S. V.; PRASAD K. K. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. **Clinica Chimica Acta**, v. 403, n. 1-2, p. 47-55, 2009. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898109000576?via%3Dihub>> . Acesso em: 30 set. 2024

SILVA, D. K. ; ANDRADE, F. M. Farmacogenética de inibidores seletivos de recaptção de serotonina: uma revisão. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1 suppl, 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rprs/a/CZSKCmTzXJqdLH4L7W69f5g/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 9 out. 2024.

SINGH, P. ; LEMBO, A. Emerging Role of the Gut Microbiome in Irritable Bowel Syndrome. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 50, n. 3, p. 523–545, 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889855321002740?via%3Dihub>>. Acesso em: 7 nov. 2024.

SMITH, R. C. *et al.* Gender Differences in Manning Criteria in the Irritable Bowel Syndrome. **Gastroenterology**, Michigan, v. 100, n. 3, p. 591-595, 1991. Disponível em: <[https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(91\)80002-Q/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(91)80002-Q/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F)>. Acesso em: 25 set. 2024.

SNAPE JR., W. J. Irritable Bowel Syndrome. In: HAUBRICH, W. S.; SCHAFFNER, F.; BERK, J. E. BOCKUS GASTROENTEROLOGY. 5. ed. Philadelphia: W. B. SAUNDERS COMPANY, 1994. v. 2, cap. 83, p. 1619-1636. ISBN 0-7216-3687-X.

SPERBER, A. D. Epidemiology and Burden of Irritable Bowel Syndrome: An International Perspective. **Gastroenterology Clinics of North America**, v.50, n.3, p. 489-503, 2021.

Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889855321004672?via%3Dihub>>.

Acesso em: 12 dez. 2024.

TAKAKURA, W.; PIMENTEL M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome– An Update. **Front Psychiatry**, v. 11, n.664 p. 1-9, 2020. Disponível em:

<<https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2020.00664/full>>.

Acesso em: 29 ago. 2024

TANG, B. *et al.* Oral and fecal microbiota in patients with diarrheal irritable bowel syndrome.

Heliyon, v. 9, n. 1, 2023. Disponível em:

<[https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(23\)00321-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2405844023003213%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(23)00321-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2405844023003213%3Fshowall%3Dtrue)>

. Acesso em: 15 nov. 2024.

VAZQUEZ–ROQUE, M. I. *et al.* A Controlled Trial of Gluten-Free Diet in Patients With Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea: Effects on Bowel Frequency and Intestinal Function.

Gastroenterology, v. 144, n. 5, 2013. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3633663/>>. Acesso em: 08 nov. 2024.

VERES-SZÉKELY, A. *et al.* Zonulin as a Potential Therapeutic Target in Microbiota-Gut-Brain Axis Disorders: Encouraging Results and Emerging Questions. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 8, p. 7548–7548, 2023. Disponível em:

<<https://www.mdpi.com/1422-0067/24/8/7548>>. Acesso em: 28 out. 2024.

VON DEM KNESEBECK, O.; BARBEK, R.; MAKOWSKI, A. C. Social inequalities in aggravating factors of somatic symptom persistence (SOMA.SOC): study protocol for a mixed-method observational study focusing on irritable bowel syndrome and fatigue. **BMJ Open**, v. 13, n. 4, 2023. Disponível em:

<<https://bmjopen.bmj.com/content/13/4/e070635>>.

Acesso em: 24 out. 2024.

ZAYSTOFF, S. J. M.; UWIERA, R. R. E.; INGLIS, G. D. Physiological Stress Mediated by Corticosterone Administration Alters Intestinal Bacterial Communities and Increases the Relative Abundance of *Clostridium perfringens* in the Small Intestine of Chickens.

Microorganisms, Canada, v. 8, n. 10, 1 out. 2020. Disponível em:

<<https://www.mdpi.com/2076-2607/8/10/1518#metrics>>. Acesso em: 9 out. 2024.

ZHONG, W. *et al.* Distinct Microbial Populations Exist in the Mucosa-associated Microbiota of Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome and Ulcerative Colitis. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 53, n. 9, p. 660–672, 2019. Disponível em:

<https://journals.lww.com/jcge/abstract/2019/10000/distinct_microbial_populations_exist_in_the.16.aspx>. Acesso em: 01 nov. 2024.