



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS DE SOUSA FERNANDES

***O papel da microbiota na Síndrome do Intestino Irritável***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA INTERNA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA LÈLITA DA CONCEIÇÃO DOS SANTOS  
DRA. PATRÍCIA AFONSO MENDES

MARÇO/2023

# Índice

Resumo.....	4
Palavras-Chave .....	4
Abstract .....	5
Keywords .....	5
Abreviaturas .....	6
1. Introdução.....	8
2. Materiais e métodos.....	10
3. Resultados.....	11
3.1 Breve Definição Da SII.....	11
3.1.1 Fisiopatologia .....	11
3.1.2 Diagnóstico .....	12
3.1.3. Epidemiologia.....	13
3.2. Microbiota Humana.....	14
3.2.1. Microbiota do intestino delgado.....	15
3.2.2 Microbiota do intestino grosso.....	16
3.3 Alterações da composição da microbiota na SII.....	17
3.4 Mecanismos patológicos da microbiota na SII.....	18
3.4.1 Alterações na sensibilidade e motilidade.....	18
3.4.2 Integridade da barreira intestinal.....	21
3.4.3 SIBO (supercrescimento bacteriano do intestino delgado).....	21
3.4.5 Imunidade do hospedeiro .....	22
3.4.6 Antibióticos.....	23
3.4.7 Impacto do stress e da resposta emocional.....	24
3.4.8 Eixo microbiota-intestino-cérebro.....	25
3.5 Tratamento da SII .....	25
3.5.1 Dieta.....	25

3.5.1.1 Alterações tradicionais à dieta .....	26
3.5.1.2 Dieta baixa em FODMAPS .....	26
3.5.1.3 Dieta sem glúten.....	28
3.5.1.4 Dieta sem lactose .....	29
3.5.1.5 Dieta Mediterrânea.....	30
3.5.1.6 Dieta vegan ou vegetariana.....	30
3.5.1.6. Outro tipo de dietas.....	31
3.5.2 Transplante Fecal.....	31
3.5.3 Probióticos, Prebióticos e Simbióticos .....	32
3.5.4 Tratamento farmacológico.....	33
4. Discussão/Conclusão.....	35
Agradecimentos .....	37
Referências.....	38

## Resumo

A Síndrome do Intestino Irritável (SII) é uma patologia gastrointestinal funcional crônica, sem uma causa orgânica identificável, caracterizada por sintomas como dor ou desconforto abdominal, distensão abdominal, flatulência e alterações na frequência e consistência de dejeções. O diagnóstico é realizado através dos critérios de ROMA IV, estes são um método de diagnóstico baseado em sintomas, definido em junho de 2016.

É uma patologia com uma prevalência de 9-23% na população mundial, mais comum em mulheres. A prevalência tem vindo a aumentar devido ao crescente acesso a informação por parte da população e também a adoção massiva de dietas ocidentais. Sendo assim, é importante compreender melhor a fisiopatologia da doença, de forma a conseguir fazer um melhor controlo sintomático e aumentar a qualidade de vida dos doentes.

Apesar do componente multifatorial da SII pensa-se que a microbiota desempenha um papel muito importante na sua patogénese. Esta revisão incide sobre quais as diferenças de composição entre a microbiota de um indivíduo com SII e um controlo saudável, quais os mecanismos fisiopatológicos associados a essas alterações e como estes provocam as queixas sintomáticas dos doentes.

Os resultados obtidos permitem fazer elações acerca das várias hipóteses terapêuticas que podem ser aplicadas. Serão necessários mais estudos para se atingirem conclusões mais seguras, no entanto esta revisão é um ponto de partida que resume toda a informação mais recente acerca da patologia e apresenta os pontos nos quais devem incidir as investigações futuras.

## Palavras-Chave

SII; Microbiota; Disbiose; Dieta

## **Abstract**

Irritable Bowel Syndrome (IBS) is a chronic functional gastrointestinal pathology, without an identifiable organic cause, characterized by various symptoms such as abdominal pain and discomfort, abdominal distension, flatulence and changes on the frequency and consistency of stools. The diagnosis is made with the ROME IV criteria which is a symptom-based diagnostic method defined in June 2016.

This pathology has a prevalence of 9-23% of the world population and is more common in women. The prevalence has been increasing due to the growth of the amount of information that people have access to and by the massive adoption of western diets. Therefore, it is important to have a better understanding of the pathophysiology of the disease, to achieve better symptomatic control and increase the patient's quality of life.

Despite the multifactorial component of IBS, it is thought that the microbiota has a very important role in the pathogenesis of the disease. This review focuses on the differences between the composition of the microbiota of an individual with IBS and the microbiota of a healthy control, explains the pathophysiological mechanism associated with these alterations and describes how they provoke the symptomatic complaints of patients.

The obtained results allow us to deduce which therapeutic hypotheses can be applied. To reach safer conclusions more studies will be needed, however this review intends to be a starting point, gathering the most recent information on the pathology and pointing the subjects where future investigations should focus.

## **Keywords**

IBS; Microbiota; Dysbiosis; Diet

## Abreviaturas

5-HT	Serotonina
ACTH	Corticotrofina
AhR	Recetor ari-hidrocarboneto
cAMP	Monofosfato cíclico de adenosina
CAMs	Moléculas de adesão celular
CdtB	Toxina citoletal distensiva subunidade B
CRH	Hormona libertadora de corticotrofina
DIIC	Distúrbios de interação intestino-cérebro
EC	Enterocromafinas
FODMAP	Oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis
FOS	Oligossacarídeos de frutose
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GABA-b	Recetor GABA
GLP-1	Peptídeo semelhante a glucagon-1
GOS	Oligossacarídeos da galactose
HPA	Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal
I3A	<i>Indole-3-aldehyde</i>
IC	Intervalo de confiança
IL-10	Interleucina 10
IL-22	Interleucina 22
IL-4	Interleucina 4
LPS	Lipopolissacarídeos
MH	Microbiota humana
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

OR	Odds ratio
PKA	Proteína quinase A
PKC	Proteína quinase C
PLC	Fosfolipase C
PYY	Peptídeo YY
SCFAs	Ácidos gordos de cadeia curta
SeHCAT	Teste de ácido tauroselcólico [75 selênio]
SII	Síndrome do Intestino Irritável
SII-C	SII com obstipação
SII-D	SII com diarreia
SNC	Sistema nervoso central
SNE	Sistema nervoso entérico
TF	Transplante fecal
TJs	Tight junctions
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral
ZO	Zónula occludens-1

# 1. Introdução

A Síndrome do Intestino Irritável (SII) foi definida pela primeira vez no século XIX por William Osler, aí denominada de colite mucosa. Foi descrita como uma patologia que afeta maioritariamente mulheres jovens com distúrbios psiquiátricos, caracterizada pela presença de muco semelhante a ovas de rã. Nos anos 70, sob o nome de colite espástica, continua a ser descrita como uma doença associada à patologia psiquiátrica, principalmente devido à inexistência de outra forma de diagnóstico. Foram elaborados critérios de diagnóstico em 1978 por Adrian Manning que só sofreram uma atualização nos anos 90 aquando da introdução dos critérios de diagnóstico Roma. (1)

Atualmente a SII é definida como uma patologia gastrointestinal funcional crónica, com um conjunto de sintomas gastrointestinais, nomeadamente dor ou desconforto abdominal, distensão abdominal, flatulência e alterações na frequência de dejeções (obstipação e diarreia) carecendo de uma causa orgânica identificável. Estima-se que afeta 9-23% da população mundial, sendo duas a quatro vezes mais prevalente no sexo feminino. O diagnóstico é feito através dos critérios de Roma IV.

O efeito da SII na qualidade de vida dos doentes em termos económicos e na necessidade de cuidados de saúde é considerável. Muitos dos afetados reportam perda de liberdade no seu dia a dia devido à imprevisibilidade dos seus sintomas. Atualmente, com a facilidade de acesso à informação, reconhece-se que a prevalência da doença tenha aumentado devido a um reconhecimento mais amplo da condição, mas também devido a uma adesão massiva a estilos de vida e dietas ocidentais. Fatores de risco que podem estar associados incluem genética, dieta e a microbiota.(2)

Apesar da fisiopatologia ser considerada multifatorial, existem fortes evidências da associação da microbiota intestinal na patogénese da SII. Está comprovada uma ligação entre a doença e um supercrescimento bacteriano do intestino delgado ou infeção gastrointestinal prévia, podendo-se assim considerar a disbiose intestinal como um potencial mecanismo da patogénese da SII. Existe ainda uma ligação entre uma microbiota alterada e algumas comorbilidades da SII, nomeadamente alterações cognitivas, ansiedade e depressão. A microbiota intestinal parece contribuir para os sintomas da SII e pode ser um promissor alvo terapêutico.(3) O impacto do eixo microbiota-intestino-cérebro na fisiopatologia desta condição também nos permite estabelecer uma associação do aumento da prevalência na população. A ansiedade e depressão estão frequentemente associadas à SII e podem inclusive exacerbar os sintomas. Considerando a crescente frequência de patologias do foro mental na sociedade atual e o impacto que estas detêm nesta patologia, é



importante ter em conta esta relação, especialmente para o planeamento de abordagens à doença. Estudos mostram que o diagnóstico pode levar cerca de 4 anos. Muitos doentes sentem os seus sintomas desvalorizados pelos seus médicos, que existe estigma pelo seu diagnóstico e dificuldade no acesso a terapêutica.

Considerando que a prevalência e o fardo desta patologia tende a aumentar, é importante existir informação organizada e atualizada. O objetivo deste artigo de revisão é fazer uma breve definição da SII, da sua fisiopatologia, focando-se no papel da microbiota intestinal nesta, bem como uma breve abordagem ao tratamento mais adequado, reunindo a informação mais atualizada e pertinente. Pretende-se ainda perceber quais as áreas menos estudadas e nas quais se deveria investir na investigação. (2)

## 2. Materiais e métodos

Para a elaboração deste artigo de revisão foi realizada uma pesquisa literária utilizando como bases de dados a *PubMed*, o *Embase* e a *Cochrane*. Deu-se preferência aos artigos em língua portuguesa e inglesa e restringiu-se a pesquisa a artigos publicados entre 2015-2022, excetuando alguns artigos consultados para adicionar contexto.

Nas plataformas selecionadas fez-se pesquisa recorrendo aos termos “*Medical Subject Headings (MESH)*”, “*Irritable bowel syndrome*” associada a outros termos nomeadamente “*definition*”, “*risk factors*”, “*diagnosis*”, “*pathophysiology*”, “*gut microbiota*”, “*dysbiosis*”, “*nutrition*” e “*treatment*”. Foram ainda encontrados mais estudos por referências cruzadas.

Aprimorou-se a seleção através da análise do título, do *abstract* e, após uma avaliação da sua utilidade, da leitura completa dos artigos em causa.

## 3. Resultados

### 3.1 Breve Definição Da SII

#### 3.1.1 Fisiopatologia

A fisiopatologia da SII é apenas parcialmente compreendida, sendo que o modelo biopsicossocial desta patologia relaciona a predisposição genética com eventos adversos no início de vida, fatores psicológicos ou infeções gastrointestinais. Estas causam alterações no sistema nervoso entérico responsável pela motilidade e sensibilidade gastrointestinal, a barreira mucosa e as respostas secretórias.

Existem diversos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da SII. Os mecanismos tradicionais estão relacionados com o eixo intestino-cérebro, o *stress*, a hipersensibilidade visceral e as alterações na motilidade. Fenómenos que ocorrem no microambiente intestinal, nomeadamente o consumo de “Oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis” (FODMAP) e a má digestão de dissacarídeos, alterações na microbiota, nos ácidos biliares e na função barreira e ativação imune. Também a genética pode influenciar o desenvolvimento desta patologia.

O eixo intestino-cérebro funciona de forma bidirecional, podendo o doente desenvolver primeiro sintomas gastrointestinais e, mais tarde, sintomas psicológicos ou o contrário. O fator da hipersensibilidade visceral está associado a anomalias centrais na excitação sensorial e regiões corticais pré-frontais do cérebro, enquanto que a alteração da motilidade se relaciona com atividade mioelétrica colónica anormal que provoca contrações repetitivas do intestino delgado e cólon.

Os FODMAPs são componentes de alguns alimentos e, a sua ingestão, provoca uma maior reação sintomática em doentes com SII quando comparado com a restante população. A má digestão de dissacarídeos pode estar associada à deficiência de dissacaridase, presente em 4% dos doentes com SII. Está associada a sintomas secundários à diarreia osmótica e à produção de gases após a fermentação dos açúcares não absorvidos.

Alguns estudos comprovam que existem diferenças entre a microbiota de doentes com SII e controlos saudáveis, no entanto, como a constituição exata de uma microbiota saudável permanece pouco clara, existem ainda dúvidas. Este mecanismo da fisiopatologia da SII será posteriormente discutido em maior pormenor. (4)

Doentes com SII do tipo predominantemente diarreia podem experienciar diarreia de ácidos biliares, devido à má-absorção de ácidos biliares do tipo 2. Esta situação pode ser

confirmada através de um teste de ácido tauroselcólico [75 selênio] (SeHCAT) ou doseamento das 48h de concentração total de ácidos biliares nas fezes. Alguns estudos de caso-controlo relacionam o excesso de ácidos biliares fecais com uma disbiose intestinal, nomeadamente uma microbiota rica em *Clostridium*.(4,5) Qualquer infeção gastrointestinal aguda pode promover alterações da microbiota e da permeabilidade intestinal. Estas variações provocam uma ativação imunitária, de linfócitos T e mastócitos no epitélio gástrico que, por sua vez, promovem a libertação de citocinas que alteram funções sensoriais e secretoras gastrointestinais. Estas alterações podem perdurar no indivíduo durante anos após a infeção.

A nível genético podemos associar esta patologia a variantes no cromossoma 9, associadas a funções de diversos canais iónicos e disfunção autonómica, mutações do gene da sacarose-isomaltase e mutações *missense* no gene SCN5A, que alteram a função do canal iónico de sódio mecanossensível dependente de voltagem, NaV1.5, e afetam a função do músculo liso e a sensibilidade mecânica. Existem alguns estudos que relacionam a maior prevalência da doença em gémeos monozigóticos. Os estudos existentes da vertente genética da SII são ainda insuficientes, mas ter um progenitor com SII é um preditor forte de passagem da patologia à descendência, o que pode sugerir que os fatores ambientais e o “*ilness behaviour*” adquirido pode ser mais marcante que fatores genéticos. (4)

### 3.1.2 Diagnóstico

Os critérios Roma forneceram desde a sua apresentação uma definição clínica padronizada para a SII e vieram facilitar o diagnóstico. Estes critérios sofreram nos últimos 30 anos inúmeras modificações e revisões. Atualmente são utilizados os critérios Roma IV publicados em junho de 2016. Atuam como um método de diagnóstico da patologia baseado em sintomas e são passíveis de aplicação também em países não ocidentais.

Os critérios de Roma IV definem a SII como uma dor abdominal recorrente, pelo menos uma vez por semana nos últimos 3 meses, associada a pelo menos um dos seguintes critérios: alteração na frequência das fezes ou alteração na forma e aparência das fezes. Estes critérios requerem uma apresentação consistente nos últimos 3 meses, com início dos sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico. (6)

Os doentes podem ainda ser classificados em 4 subgrupos de SII: SII com obstipação (SII-C), SII com diarreia (SII-D), SII com padrão misto e SII não classificada, com base nos critérios de Roma IV associados à “*Bristol Stool Form Scale*”. (4,6)

Tabela 1- "Bristol Stool Form Scale". Baseada em (7)

<b>Tipo 1</b>	Caroços duros, como nozes.
<b>Tipo 2</b>	Em forma de salsicha, consistência grumosa.
<b>Tipo 3</b>	Em forma de salsicha, superfície fissurada.
<b>Tipo 4</b>	Em forma de salsicha ou cobra, superfície lisa e macia.
<b>Tipo 5</b>	Fezes em pedaços com contornos bem definidos e macias.
<b>Tipo 6</b>	Fezes em pedaços com contornos irregulares.
<b>Tipo 7</b>	Fezes aguadas, sem pedaços sólidos.

Tabela 2- Subgrupos de SII, tabela baseada em (4)

<b>SII com obstipação</b>	≥25% do tipo 1 ou 2 ou <25% do tipo 6 ou 7 do "Bristol Stool Form Scale"
<b>SII com diarreia</b>	≥25% do tipo 6 ou 7 ou <25% do tipo 1 ou 2 do "Bristol Stool Form Scale"
<b>SII misto</b>	≥25% do tipo 1 ou 2 e ≥25% do tipo 6 ou 7 do "Bristol Stool Form Scale"
<b>SII não classificado</b>	Doente que cumpre critérios de SII, mas não pertence a um dos outros grupos segundo o "Bristol Stool Form Scale"

Estas classificações estão, no entanto, sujeitas a viés de memória e é amplamente relatada a mudança de um subtipo de SII para outro ao longo do seguimento de um doente.

O diagnóstico da SII depende de 4 elementos principais, nomeadamente uma história clínica detalhada, um exame físico para excluir manifestações físicas de outras patologias, exames laboratoriais criteriosos que incluem a análises sanguíneas, de fezes, de tecidos ou testes respiratórios e, ainda, uma avaliação endoscópica se existir indicação clínica.(6)

### 3.1.3. Epidemiologia

Do conjunto de distúrbios da interação intestino-cérebro (DIIC), a SII é a mais reconhecida e investigada.(8) Após a introdução dos critérios de Roma IV, a sua prevalência mostrou-se mais baixa em comparação com os critérios de Roma III, devido à alteração de alguns parâmetros, nomeadamente a classificação de subtipos de SII com base na

consistência das fezes, ao invés da frequência das mesmas, e a remoção do termo “inchaço” como sintoma primário na doença. (6,8)

As taxas de prevalência da patologia, em países com estudos via internet, variaram entre um 1.3% (0.8%-1.8%) em Singapura até um 7.6% (6.4%-8.7%) no Egito. Existe uma consistência entre as taxas de prevalência da SII utilizando os critérios de Roma IV entre os 26 países estudados, 19 dos quais apresentam taxas de prevalência entre os 3% e os 5%. Estes estudos foram realizados de forma anônima, com representação completa em cada país para a população em estudo e através de vários métodos. Em países cujos estudos foram realizados recorrendo a entrevistas pessoais, sem anonimato, em áreas geográficas mais limitadas, ou seja, sem representação nacional da população em estudo, existiu menor identificação de casos e a prevalência da doença também foi menor e mais variável. As taxas de prevalência variaram entre 0.2% (0.1%-0.3%) na Índia a 4.6% (3.7%-5.5%) no Bangladesh, sendo que 4 dos 9 países apresentavam taxas inferiores a 1% e só 2 países superior a 3%. Esta diferença entre os dois tipos de estudo também pode ser explicada através das disparidades geográficas e culturais entre os vários países, diferenças na dieta, condições de vida na infância, higiene e infeções gastrointestinais prévias. (8)

A incidência da patologia está demonstrada ser significativamente mais alta em mulheres, a nível global. Estudos mostram que a prevalência tende a diminuir com o aumento da idade. (8)

### **3.2. Microbiota Humana**

A microbiota humana (MH) desempenha um papel fundamental na vida humana. O desenvolvimento da investigação do tema tem permitido obter um maior conhecimento acerca da participação do papel da flora intestinal numa variedade de doenças. Caracteriza-se como um ecossistema imenso, dinâmico e heterogéneo composto por uma grande variedade de microrganismos que interagem entre si e o hospedeiro. Estes microrganismos distribuem-se maioritariamente em 4 categorias principais incluindo *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinomicetos* e *Proteus*, sendo a relação *Firmicutes/Bacteroides* um critério relevante na avaliação do distúrbio da MH. A MH encontra-se em simbiose com o hospedeiro, num estado de equilíbrio dinâmico. (9)

Quando ocorre um distúrbio capaz de perturbar este equilíbrio, ocorrem alterações da estrutura e funções da flora intestinal e, em última instância, pode ocorrer doença. Os mecanismos que regulam estes processos são complexos, no entanto, com o desenvolvimento de análise bioinformática e da tecnologia de sequenciamento, foram descobertas evidências de que a não perturbação da MH e dos seus componentes são

cruciais na manutenção da homeostase intestinal do hospedeiro e no desenvolvimento de várias doenças, nomeadamente doenças gastrointestinais, cardiovasculares, neurodegenerativas e metabólicas. Apesar dos mecanismos de doenças relacionadas com a MH ainda não estarem totalmente esclarecidos algumas alterações podem ocorrer a nível da absorção de energia, colina, ácidos gordos de cadeia curta (SCFAs), eixo intestino-cérebro, ácidos biliares, entre outros. A disseção destes mecanismos pode ser providencial na descoberta de potenciais alvos terapêuticos para o tratamento de doenças. Os principais reguladores da composição e funcionalidade da MH são o estilo de vida, fatores geográficos e étnicos, genética, dieta e idade. Uma exposição microbiana precoce é muito importante para o desenvolvimento do sistema imunitário, endócrino, metabólico e nervoso. A microbiota saudável no recém-nascido é semelhante à microbiota intestinal, vaginal e cutânea da sua mãe. Durante a amamentação são fornecidos microrganismos e oligossacarídeos que contribuem para uma microbiota intestinal saudável. (9,10)

Vários fatores têm contribuído para a teoria de que a falta de estímulos ao sistema imunológico em estágios iniciais da vida humana prejudicam a capacidade de reconhecer ameaças e lhes reagir. Destes destacam-se: a relação entre o aumento da ocorrência de doenças autoimunes e alergias e a redução da incidência de doenças infecciosas em países desenvolvidos relacionada com o abuso de antibióticos e uma redução da exposição a microrganismos. Novos estudos têm também sugerido uma relação entre a disbiose da microbiota e algumas doenças, sugerindo que a redução de diversidade na composição da microbiota é um mecanismo patológico significativo. Algumas situações associadas a esta perda de diversidade incluem a necessidade de tratamento antibiótico, subsequente à infeção por *Clostridium difficile* e o aumento do consumo de alimentos ricos em calorias e açúcares refinados ao invés de dietas ricas em fibra. Num ambiente com menos diversidade e conseqüentemente menos resiliente e capaz de tolerar grandes alterações, a MH torna-se mais suscetível a doenças, nomeadamente SII, obesidade, otite média aguda, rinosinusite crónica e infeções do trato urinário. (10)

### **3.2.1. Microbiota do intestino delgado**

A colonização da microbiota no intestino delgado encontra-se dificultada devido ao tempo limitado que o conteúdo intestinal lá permanece, à elevada peristalse, à renovação constante de mucosa intestinal, à entrada de sais biliares e sucos pancreáticos e ainda à secreção de componentes antimicrobianos na mucosa. Existem diferenças na quantidade de microrganismos entre o jejuno (10<sup>4</sup> microrganismos/ml de conteúdo intestinal) e o íleo (10<sup>8</sup> microrganismos/ml de conteúdo intestinal), devido também ao marcado tamanho do intestino e às grandes alterações ambientais a que este é sujeito. Os componentes mais

comuns na microbiota do íleo são *Lactobacillales*, *Clostridiales*, *Veillonella* e *Streptococcus*, em menor quantidade também *Ruminococcus* e *Bacteroides*. As populações de anaeróbios facultativos encontram-se em maior quantidade nas áreas proximais do intestino, sobretudo devido ao pH neutro e à pressão de oxigênio.

Considera-se um crescimento bacteriano excessivo quando existem quantidades superiores a 10<sup>5</sup> bactérias/ml de conteúdo jejunal. Associado a este crescimento surge sintomatologia gastrointestinal inespecífica como distensão abdominal, flatulência, dor abdominal, dispepsia, diarreia e perda de peso. (10)

### 3.2.2 Microbiota do intestino grosso

O intestino grosso é detentor da maior densidade microbiana do corpo humano, 10<sup>10</sup> microrganismos/ml de conteúdo intestinal. As funções da microbiota no intestino grosso são diversas. Metaboliza os componentes indigestos da dieta, como hidratos de carbono, produzindo vitaminas e nutrientes; age como uma barreira a infeções causadas por bactérias patogénicas; possui um efeito modulador importante da resposta imune e endócrina e atua na secreção de neurotransmissores que providenciam comunicação entre o intestino e o cérebro.

A maioria dos componentes identificados na microbiota, correspondentes a 90%, são os *Bacteroidetes* e as *Firminicutes phyla*, existindo ainda *Proteobacterias*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* e *Verrucomicrobia*. Os mais abundantes são o género *Bacteroides*, *Faecalibacterium* e *Bifidobacterium*, maioritariamente anaeróbios obrigatórios. Não existe ainda caracterização dos componentes de uma microbiota saudável, associa-se a perda de diversidade microbiana ao aparecimento de doença. Indivíduos com valores baixos de genes microbianos nas fezes costumam estar associados a excesso de peso, resistência à insulina e à leptina e a um fenótipo inflamatório. A microbiota intestinal produz trimetilamina, óxido de trimetilamina, ácidos biliares secundários e indoxil sulfato sendo que, estes componentes estão associados à evolução de patologias cardio-vasculares, como falência cardíaca. Existem ainda outros componentes da microbiota com funções de prevenção ou mecanismos patológicos, descritas na tabela seguinte.(10)

Tabela 3- Componentes da microbiota do intestino grosso e suas funções, tabela baseada em (10,11)

<b><i>Actinobacteria</i></b>	Fazem o metabolismo dos ácidos biliares, síntese de vitamina K2, B1, B2, B6, B7, B9 e B12. Proteção contra agentes patogéneos entéricos.
<b><i>Akkermansia muciniphila</i></b>	Associada a um estado metabólico saudável da glucose, homeostase do tecido adiposo, otimização dos processos inflamatórios e



	cicatrização de lesões da mucosa intestinal.
<b><i>Bacteroidetes</i></b>	Responsáveis pelo metabolismo dos aminoácidos, dos hidratos de carbono e ácidos biliares. Síntese de vitamina K2. Regulam o apetite. Manutenção de uma correta resposta imune e da integridade da barreira epitelial, impedindo a penetração dos patogéneos entéricos
<b><i>Bacteroides fragilis</i></b>	Associação com as áreas inflamadas em doentes com doenças inflamatórias intestinais.
<b><i>Fusobacterium nucleatum</i></b>	Espécie anaeróbia componente da mucosa oral e intestinal. Associada em vários estudos com processos neoplásicos do cancro do cólon.
<b><i>Faecalibacterium prausnitzii</i></b>	Propriedades anti-inflamatórias.
<b><i>Firmicutes</i></b>	Têm a função de metabolismo dos aminoácidos, dos hidratos de carbono, ácidos biliares e lípidos. Síntese de colesterol, vitamina K2, B1, B2, B6, B7, B9 e B12. Manutenção de uma correta resposta imune e da integridade da barreira epitelial, impedindo a penetração dos patogéneos entéricos.
<b><i>Proteobacteria</i></b>	Participa no metabolismo dos aminoácidos.

### 3.2 Alterações da composição da microbiota na SII

Apesar de já existir informação acerca destas variações de composição, esta é inconsistente e por vezes até contraditória, provavelmente devido à variabilidade entre populações (estilos de vida, idade uso antibiótico ou probiótico prévio, composição inicial da microbiota, entre outros) e às diferenças nos métodos de pesquisa.

As informações reportadas pelos estudos realizados apontam para uma diminuição da diversidade microbiana em doentes de SII, uma diminuição das bactérias produtoras de butirato do género *Faecabacterium*, maioritariamente *F. prausnitzii*, um aumento de abundância da família *Enterobacteriaceae* e uma diminuição da prevalência de *Bifidobacterium*, sendo no caso deste último benéfico para o doente. Alguns dados inconsistentes e contraditórios foram ainda encontrados acerca de diferenças na quantidade de *Lactobacillus*. Os dados mais atuais indicam que os doentes apresentam uma diminuição generalizada da quantidade de bactérias que contribuem para a manutenção da homeostase do hospedeiro e potenciam a resposta imune, mas demonstram um aumento de bactérias com características pro-inflamatórias.(11)

### 3.3 Mecanismos patológicos da microbiota na SII

Cada vez existem mais evidências do importante papel desempenhado pela microbiota intestinal na SII. A disbiose intestinal parece contribuir para imensos aspetos da patogénese multifatorial desta patologia, nomeadamente na disfunção da barreira intestinal, na hipersensibilidade visceral, no comprometimento da motilidade gastro-intestinal e alterações na resposta imune. Estudos recentes têm demonstrado que as terapêuticas dirigidas à microbiota são eficazes no alívio sintomático da SII, sendo por isso importante uma reflexão mais aprofundada sobre o tema.

Em indivíduos com predisposição genética existem fatores ambientais que alteram a composição da microbiota intestinal, com conseqüente disrupção da integridade da barreira epitelial levando à migração de bactérias que afetam o sistema imunitário do hospedeiro. Estes mecanismos provocam várias reações imunes que conduzem à inflamação de baixo grau da mucosa da parede intestinal. Todas estas variações causam alterações da sensibilidade e motilidade, transtornos emocionais e desenvolvimento dos sintomas típicos da SII como dor ou distensão abdominal e alterações do trânsito intestinal. A microbiota é assim responsável por iniciar esta cascata patológica da fisiopatologia da SII e contribui ainda para o aspeto multifatorial da doença através da libertação de metabolitos.(11)

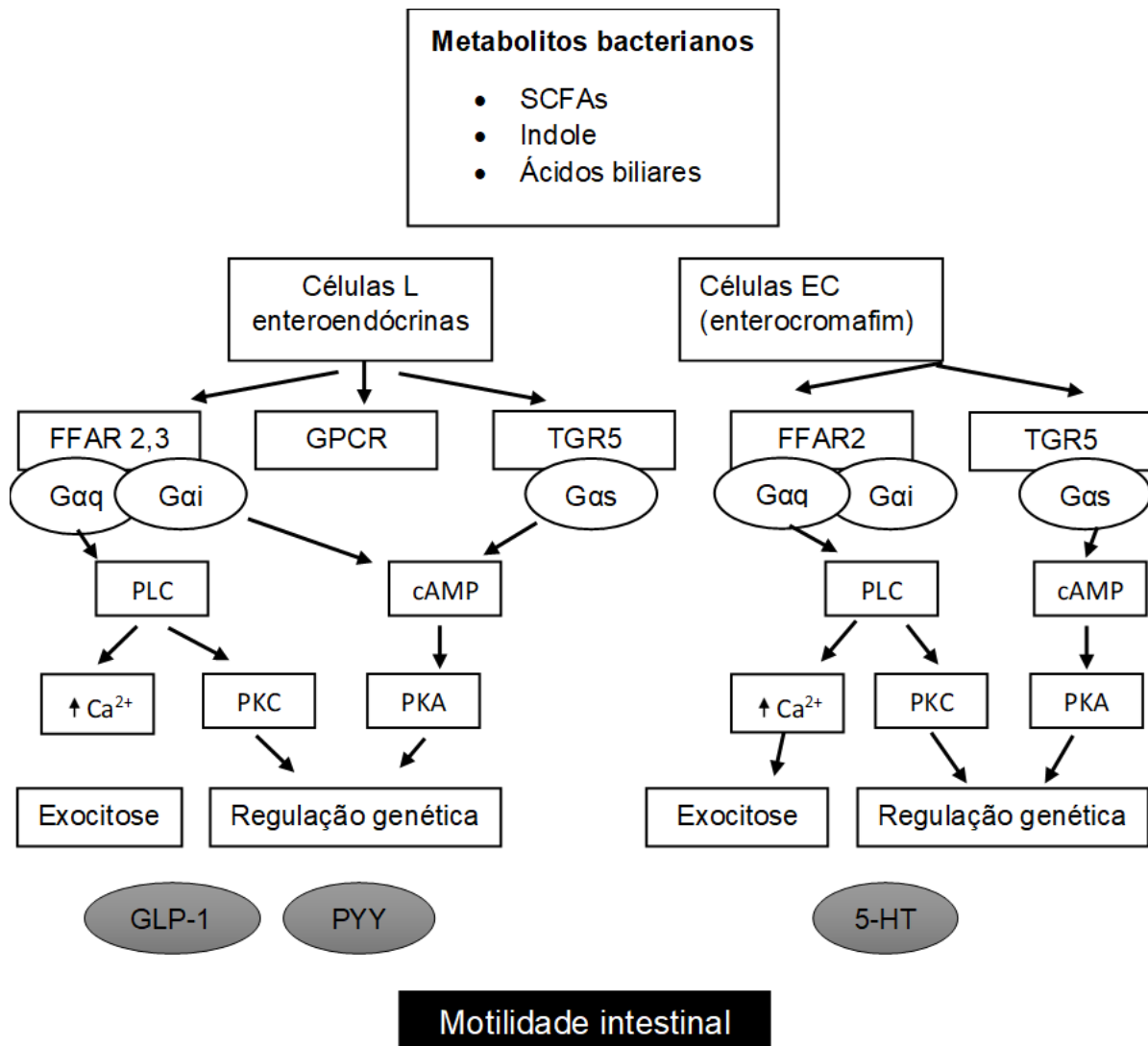
#### 3.4.1 Alterações na sensibilidade e motilidade

A secreção de neuropeptídeos e neurotransmissores pelas células enteroendócrinas tem como função regular a função motora e sensorial. Os metabolitos bacterianos são capazes de reproduzir a função das células enteroendócrinas, estimulando a produção de vários neuropeptídeos, nomeadamente neuropeptídeo Y, péptido YY (PYY), colecistocinina, peptídeo semelhante a glucagon-1 (GLP-1), serotonina (5-HT) e substância P.

A modulação de neurotransmissores pela microbiota intestinal é então realizada através dos metabolitos bacterianos como os SCFAs, ácidos biliares secundários e índole, produzidos por membros do género *Clostridium*, *Bacteroides* e *Ruminococcus* que atuam através de células L enteroendócrinas, compostas por proteínas GPCRs, FFAR2, FFAR3 e TGR5 e células Enterocromafinas (EC) compostas por proteínas FFAR2 e TGR5. Os metabolitos SCFAs são reconhecidos pelas proteínas FFAR2 e FFAR3, pensando-se que a índole atue através de GPCR e os ácidos biliares por atuação em recetores TGR5. Estas proteínas encontram-se acopladas a vários tipos de proteínas G (Gaq, Gas e Gai). A proteína Gas provoca a elevação de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), que por sua

vez ativa a proteína quinase A (PKA). Já a proteína G $\alpha$ i inibe cAMP e a proteína G $\alpha$ q estimula fosfolipase C (PLC) que leva à ativação de proteína quinase C (PKC) e causa a libertação do ião cálcio (Ca $^{2+}$ ) intracelular. Juntas, estas proteínas são então responsáveis pela ativação de diferentes processos que conseguem a regulação da expressão genética e promovem a excitose ao aumentar os níveis de Ca $^{2+}$  intracelular. Todo este processo se encontra explicado no esquema seguinte.

Figura 1- Modulação das funções motoras e sensoriais pelo Sistema Enteroendócrino, esquema baseado em (11)



SCFAs – Ácidos gordos de cadeia curta; FFAR – Recetores de ácidos gordos livres; GPCR – Recetor acoplado da proteína G; TGR5 – Recetor 5 da proteína-G Takeda; PLC - Fosfolipase C; cAMP - Monofosfato Cíclico da adenosina; PKC - Proteína quinase C; PKA – Proteína quinase A; Ca $^{2+}$  - Ião cálcio

A secreção de GLP-1 provoca uma redução da motilidade intestinal pós-prandial, principalmente no antro, duodeno e jejuno, provocando um aumento do trânsito do cólon. Existem estudos que demonstram que doentes com SII-C apresentam uma redução dos níveis séricos de GLP-1 e da quantidade dos recetores de GLP-1 na mucosa intestinal. Esta

diminuição leva à perda da sua função procinética no cólon e provoca obstipação e dor abdominal nos doentes. (11) O PYY atrasa o esvaziamento gástrico, inibe a secreção gástrica e pancreática e estimula a absorção de água e eletrólitos. Apresenta também um importante papel na modulação da libertação de serotonina e na regulação do apetite. Num doente com SII a densidade e a concentração de células PYY no cólon e no reto, será inferior às de um indivíduo saudável. Esta diminuição contribui para a dismotilidade observada na doença e, tendo em conta a relação do PYY com a 5-HT, pode ainda contribuir para a hipersensibilidade visceral detetada na mesma. (12) Os recetores de serotonina no intestino são amplamente documentados e investigados, tendo sido identificados mais de catorze tipos diferentes de recetores, agrupados posteriormente em 7 grupos. A 5-HT tem como uma das suas principais funções a regulação da motilidade intestinal, e está comprovado que se encontra aumentada em doentes com SII-D e diminuída em doentes com SII-C. Os recetores 5-HT<sub>3</sub> estão envolvidos na contração de músculo liso intestinal e no eixo intestino-cérebro, através de fibras vagais aferentes, os recetores 5-HT<sub>4</sub> quando são ativados provocam a libertação neuronal de acetilcolina e apressam o reflexo peristáltico. (11)

Estes mecanismos podem ser um alvo terapêutico favorável, já foi demonstrado alívio sintomático através da administração de um análogo sintético de GLP-1, o ROSE-010, mas é necessária mais investigação. Também os antagonistas de recetores 5-HT<sub>3</sub> se têm mostrado eficazes na redução da dor abdominal e sintomas gerais em doentes com SII-D. Os antagonistas dos recetores 5-HT<sub>4</sub> eram utilizados com o mesmo objetivo, mas causaram, no entanto, vários efeitos secundários cardiovasculares e encontram-se a ser desenvolvidas melhores opções. (11) Alterações na dieta podem ser a resposta no que toca ao PYY, nomeadamente a dieta FODMAP, que será explicada em pormenor posteriormente. A diminuição da densidade de PYY nas células pode ser associada a opções dietéticas inadequadas dos doentes e poderá ser melhorada através da dieta adequada. A dieta pode também atuar como um prébiótico para a microbiota intestinal, sendo a alimentação uma das maiores formas de regulação da mesma. Outro benefício poderá advir da fermentação pelas bactérias intestinais dos alimentos não digeridos, que formam subprodutos da fermentação como os SCFAs que, tal como já demonstrado, aumentam a secreção e regulam a expressão genética de PYY. (12)

Adicionalmente ao importante papel dos metabolitos bacterianos na fisiopatologia das alterações de motilidade e sensibilidade na SII, a própria microbiota é capaz de provocar diretamente resultados semelhantes. Prova disso são os efeitos benéficos dos probióticos (*Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus plantarum*, etc.) no alívio da hipersensibilidade intestinal. (11)

### 3.4.2 Integridade da barreira intestinal

A integridade da barreira epitelial impede a deslocação de bactérias e antigénios luminais para a mucosa, prevenindo reações no sistema imunitário do hospedeiro e o desenvolvimento de inflamação de baixo-grau da mucosa. Desempenha assim um papel de grande importância na manutenção da homeostase. A barreira é constituída por 3 camadas: a mucosa, a epitelial e a lâmina própria, do interior para o exterior. As células epiteliais do intestino encontram-se ligadas através de *tight junctions* (TJs), compostas por diversas proteínas como caderina, nectina, claudina, ocludina, *zónula occludens-1* (ZO) e moléculas de adesão celular (CAMs), que interagem entre si e com o citoesqueleto. Os componentes da microbiota afetam diretamente a barreira intestinal, nomeadamente:

- Os *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus spp* influenciam a composição e a espessura da mucosa;
- Os géneros *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus* e *Faecalibacterium* produzem SCFAs (ácidos gordos de cadeia curta) que ampliam a expressão de claudinas 3 e 4 e ocludinas;
- Os géneros *Clostridium*, *Enterococcus*, *Streptococcus* e *Lactobacillus* originam poliaminas que estimulam a produção de e-caderinas e ZO;
- Os probióticos *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* auxiliam também na prevenção da translocação bacteriana;

Nos doentes com SII denota-se um aumento do número de falhas epiteliais, uma diminuição da expressão das proteínas das TJs, como ocludinas, claudinas 1,3 e 5 e ZO e um aumento dos valores de anticorpo anti-flagelina. Conclui-se assim que a permeabilidade intestinal tem um papel significativo na fisiopatologia da SII e a manutenção de uma composição ideal da microbiota funciona como um fator preventivo ao desenvolvimento da doença(11).

### 3.4.3 SIBO (supercrescimento bacteriano do intestino delgado)

Diversos estudos relataram uma prevalência superior de SIBO em doentes com SII em relação aos controlos, com um resultado semelhante nos vários métodos de comparação utilizados. A *Methanobrevibacter smithii* na microbiota é a grande responsável pela produção de gás metano no humano. Uma produção elevada deste gás pode afetar a atividade motora intestinal e provocar obstipação. Sendo assim, uma colonização excessiva por estas bactérias é um mecanismo relevante para os sintomas da SII-C. Foi ainda

demonstrado que uma associação de rifaximina e neomicina pode eliminar o metano em teste respiratório, provocando uma considerável melhoria sintomática gastrointestinal.(13)

### 3.4.5 Imunidade do hospedeiro

A bactérias intestinais exercem um importante papel na resposta imune:

- Os *Firmicutes* produzem Butirato e induzem a diferenciação de células T reguladoras prevenindo uma resposta autoimune excessiva e a autoimunidade.
- Os *Lactobacilli* spp. são responsáveis pela metabolização do triptofano da dieta em *indole-3-aldehyde* (I3A). Este age como recetor ari-hidrocarboneto (AhR), fator de transcrição expresso pelas células imunes, controlando a quantidade de linfócitos intraepiteliais e a produção de Interleucina 22 (IL-22).
- Os próbióticos *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium breve*, estimulam a produção de Interleucina 4 (IL-4) e interleucina 10 (IL-10). O *L. reuteri* e o *L. plantarum* regulam negativamente a expressão de fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ).

Diversos outros componentes são responsáveis pela resposta imune intestinal e encontram-se alterados na SII. A desgranulação dos mastócitos provoca a libertação de mediadores inflamatórios como serotonina, histamina e proteases, causando a ativação dos linfócitos e uma desregulação das citocinas. A desgranulação encontra-se também associada por reduzir a expressão das proteínas das TJs, através da libertação da triptase. Os doentes com SII apresentam um aumento dos mastócitos das fibras nervosas entéricas, o que pode ser associado à gravidade dos sintomas. Outra alteração presente é uma quantidade superior de IL pró-inflamatórias (IL-6, IL-8 e IL-1 $\beta$ ) e de TNF- $\alpha$  e uma diminuição de IL-10. Estas alterações provocam hipersensibilidade visceral e mudanças nos limiares da dor.

Outra demonstração da conexão entre o sistema imunitário e a microbiota intestinal é o desenvolvimento de SII devido a uma ativação do sistema imunitário gastrointestinal após uma infeção. (11) Esta ligação foi estudada através de modelos animais, com ratos *Sprague-Dawley* infetados com *Campylobacter jejuni*, um dos agentes responsáveis pela gastroenterite. Após a recuperação da infeção foram detetados vários sintomas compatíveis com SII pós-infeção como nos humanos nomeadamente, alteração da consistência das fezes, diminuição das células intersticiais do plexo muscular profundo de Cajal, aumento dos linfócitos retais e SIBO. Este modelo animal permitiu estudar em mais pormenor alguns dos mecanismos de desenvolvimento de SII pós-infeção com vários agentes, *C. difficile*, *C. jejuni*, *Salmonella*, *Escherichia coli* e *Shigella*. Foi encontrada uma ligação entre a toxina

citoletal distensiva subunidade B (CdtB) e o desenvolvimento de fenótipos de SII; animais injetados com *C.jejuni* geneticamente modificado sem a CdtB tiveram menos sintomas e menos inflamação intestinal relativamente a animais injetados com *C.jejuni* normal. Os anticorpos de CdtB reagem ainda com os anticorpos de vinculina, uma proteína intracelular do citoesqueleto ligada à motilidade e contratibilidade das células neuronais do trato gastrointestinal, existindo assim uma conexão entre a autoimunidade e distúrbios funcionais gastrointestinais. Os anti-CdtB e os anti-vinculina ocorrem mais frequentemente em doentes com SII-C e, na presença destes dois anticorpos, pode existir mais segurança no diagnóstico da doença. (13)

### 3.4.6 Antibióticos

A pesquisa tem demonstrado que a toma de antibióticos está associada a perda de diversidade e alterações na composição da microbiota, podendo demorar um tempo variável a recuperar. Estas alterações ocorrem devido à dependência que existe entre os vários táxons microbianos que possuem várias vias metabólicas entre si, sendo que a redução de certos táxons provoca o crescimento de outros. A maioria dos antibióticos provoca um aumento de *Enterobacteriaceae* (*Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., e *Klebsiella* spp), bactérias estas que causam um incremento da resposta inflamatória do hospedeiro, modificações no metabolismo dos ácidos biliares e são associadas a doenças inflamatórias intestinais. A toma destes fármacos provoca ainda uma perda de resistência à colonização, fazendo com que componentes benéficos da microbiota (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* e *Clostridium scindens*) diminuam e ocorram alterações na sua atividade metabólica, incitando o crescimento de patógenos como *Clostridium difficile* e *Enterococcus*. Os antibióticos que provocam alterações mais duradouras são a Ciproflaxacina (1 ano), Clindamicina (2 anos) e Claritromicina e Metronidazol (4 anos).

Os antibióticos representam um fator de risco para distúrbios funcionais gastrointestinais, como SII, e existem diversos estudos que o corroboram. Um estudo retrospectivo com mais de 26000 doentes expôs a associação dos macrólidos e tetraciclina na evolução da patologia. Um estudo prospetivo de caso controlo provou que o desenvolvimento de SII está relacionado com o uso de antibióticos no tratamento de infeções gastrointestinais [odds ratio (OR) de 2,30; intervalo de confiança (IC) de 95%:1,22-4,33; P:0,01]. O estudo longitudinal de Krogsgaard chegou à mesma conclusão do estudo anterior (OR de 1,8; IC 95%:1,0-3,2) e uma meta-análise demonstrou que o tratamento com antibióticos na enterite infecciosa é um fator de risco superior para SII (OR de 1,69; IC 95%:1,20-2,37). Contudo é possível o uso de antibióticos não absorvíveis no tratamento desta patologia: uma meta-análise com 1803 doentes demonstrou a eficácia da rifaximina no

controlo sintomático da SII em relação ao placebo (OR de 1,19; IC 95%: 1,08-1,32 e OR de 1,36; IC 95%: 1,18-1,58, respetivamente, com P inferior a 0,05 para os dois). Devido à sua comprovada segurança, sendo que os doentes medicados com rifaximina apresentaram os mesmos efeitos adversos dos medicados com placebo, a rifaximina é agora um tratamento da SII-D, aprovada pela *Food and Drug Administration*. Testou-se também a neomicina, mas devido ao risco de infeção por *C. difficile* e efeitos adversos sistémicos não foi aprovada a sua utilização. (11)

### 3.4.7 Impacto do stress e da resposta emocional

A resposta fisiológica normal ao *stress* inicia-se através da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA), que provoca a libertação da hormona libertadora de corticotrofina (CRH) do núcleo paraventricular do hipotálamo. Esta hormona atua na hipófise anterior e provoca a produção de corticotrofina (ACTH), que por sua vez estimula a secreção de cortisol pela suprarrenal. Na SII ocorre uma desregulação do eixo HPA, com níveis excessivos de ACTH e cortisol em circulação em resposta à infusão intravenosa de CRH. A composição da microbiota intestinal está envolvida na regulação do eixo HPA e, a colonização desta com microrganismos benéficos na infância, é significativo para o desenvolvimento regular deste eixo. Alterações na composição da microbiota pode afetar a modulação de CRH, ACTH e secreção de glicocorticoides através da secreção de grelina e galanina, peptídeos endócrinos.

Existem diversas investigações que atestam a associação entre a disbiose intestinal e a disfunção do eixo HPA com o desenvolvimento de ansiedade e depressão. Algumas espécies da família *Lactobacillaceae* e *Bifidobacteriaceae* produzem ácido gama-aminobutírico (GABA) que é um neurotransmissor inibidor do sistema nervoso central, e recetor GABA (GABA-b) que está localizado nos neurónios submucosos e mientéricos que está implicado na motilidade e sensibilidade intestinal. Outros neurotransmissores como dopamina, serotonina e norepinefrina, que têm impacto no humor e comportamento, são produzidos pelo género *Bacillus* e *Escherichia*. Estudos realizados em ratos indicam que as bactérias intestinais podem provocar desregulação do eixo HPA, levando a fenótipos de ansiedade. Investigações com microbiota fecal demonstraram que, a transferência de roedor para roedor ou de humano para roedor, podem transferir também os comportamentos ansiosos e, a transferência de fezes de doentes com depressão para ratos, induz comportamento depressivo nos roedores. São, no entanto, necessários mais estudos nesta área de forma a conseguir catalogar e relacionar as alterações psicológicas com as várias formas de SII. (11)



### **3.4.8 Eixo microbiota-intestino-cérebro**

O contexto deste eixo na SII prende-se com a perturbação na comunicação bidirecional entre a microbiota do intestino e o cérebro, sem que haja uma explicação exata disponível. Essas perturbações são multifatoriais e incluem os temas abordados anteriormente, hipersensibilidade e distúrbios da motilidade, inflamação intestinal de baixo grau, alterações nervosas do sistema nervoso central (SNC) e disbiose.

A microbiota utiliza vias de comunicação imunes, endócrinas e neuronais entre o cérebro e o intestino para modular partes da homeostase. Um dos importantes componentes deste eixo é o nervo vago, habitualmente ativado após deteção de metabolitos e microrganismos intestinais da dieta (SCFAs, enzimas, neurotransmissores, fatores endócrinos). No sistema nervoso entérico (SNE) as terminações sinápticas vagais dos neurónios são responsáveis pela manutenção de uma digestão funcional, controlando o sistema neuro-hormonal, muscular e secretor. Vários dos fatores da fisiopatologia da SII podem perturbar o SNE e ter efeito a nível cerebral. Esta perturbação pode provocar SII crónica em que os sinais eferentes podem ser interpretados como sendo dolorosos ou desagradáveis, provocando dor e desconforto visceral crónico. Apesar de algumas descobertas importantes nesta área, os efeitos concretos no eixo microbiota-intestino-cérebro são ainda incompreendidos e carecem de mais investigação. (14)

## **3.5 Tratamento da SII**

### **3.5.1 Dieta**

Vários fatores atuam na modulação da composição da microbiota intestinal e, embora a genética possua um papel relevante, os fatores ambientais como a dieta são os mais influentes. As bactérias intestinais são necessárias para facilitar a metabolização de nutrientes resistentes ao metabolismo gastrointestinal e metabolitos da fermentação, SCFAs. A ingestão alimentar na SII está associada a desconforto e agravamento sintomático para os doentes, na ausência de qualquer alergia ou hipersensibilidade. A ligação entre dieta e microbiota intestinal, e as respostas imunológicas e inflamatórias daí resultantes permanecem ainda bastante indefinidas. (14) Para se poderem realizar alterações significativas e eficazes à dieta do doente é necessário que este se encontre motivado. O acompanhamento por um nutricionista é fundamental, para aumentar a adesão à terapêutica. Se uma dieta não estiver a ser eficaz após um período predeterminado deve fazer-se uma pausa no tratamento, reavaliar e iniciar outra. Doentes em risco de

desnutrição, com transtornos alimentares ou patologias psiquiátricas descontroladas são fracos candidatos a alterações de dieta. (15)

### **3.5.1.1 Alterações tradicionais à dieta**

As alterações de estilo de vida e hábitos alimentares são a primeira linha de aconselhamento a doentes com SII. As modificações alimentares são fundamentadas em diretrizes fornecidas pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e a *British Dietetic Association*, focando-se maioritariamente na ingestão acrescida de fibras e fluidos, um consumo moderado de gorduras e picantes e consumo reduzido de álcool e cafeína.

Na prática clínica, as sugestões mais comuns são focadas na quantidade e qualidade da comida. Em relação às refeições é sugerido serem regulares, não saltar entre elas e consumir doses moderadas de comida em cada uma. Na alimentação deve ser considerada uma redução do consumo de fibras insolúveis (farelo, farinha integral ou derivados), de amido resistente (comum em alimentos pré-cozinhados ou pré-embalados) e da ingestão de frutas (limitar consumo a três porções de 80g diárias) associado a um aumento da ingestão de fibras solúveis (aveia ou ispagula). O consumo de sorbitol (adoçante artificial) presente em pastilhas bebidas sem açúcar e produtos para diabéticos é altamente desaconselhado. É ainda indicada a ingestão de 2 litros diários de água ou bebidas sem cafeína, redução no consumo de álcool e refrigerantes e restrição do consumo de café e chá a menos de três chávenas por dia. Especificamente na SII-D é importante diminuir o consumo de frutose, sorbitol, café, álcool e evitar aloé vera (propriedades laxantes).(16)

### **3.5.1.2 Dieta baixa em FODMAPS**

O papel dos vários FODMAPS na fisiopatologia dos sintomas gastrointestinais da SII tem sido alvo de cada vez mais investigação. Apresentam-se em diversos alimentos como leite e produtos lácteos, algumas frutas e vegetais, legumes, trigo, adoçantes artificiais e comida embalada e processada. (16,17) A composição desta dieta consiste em:

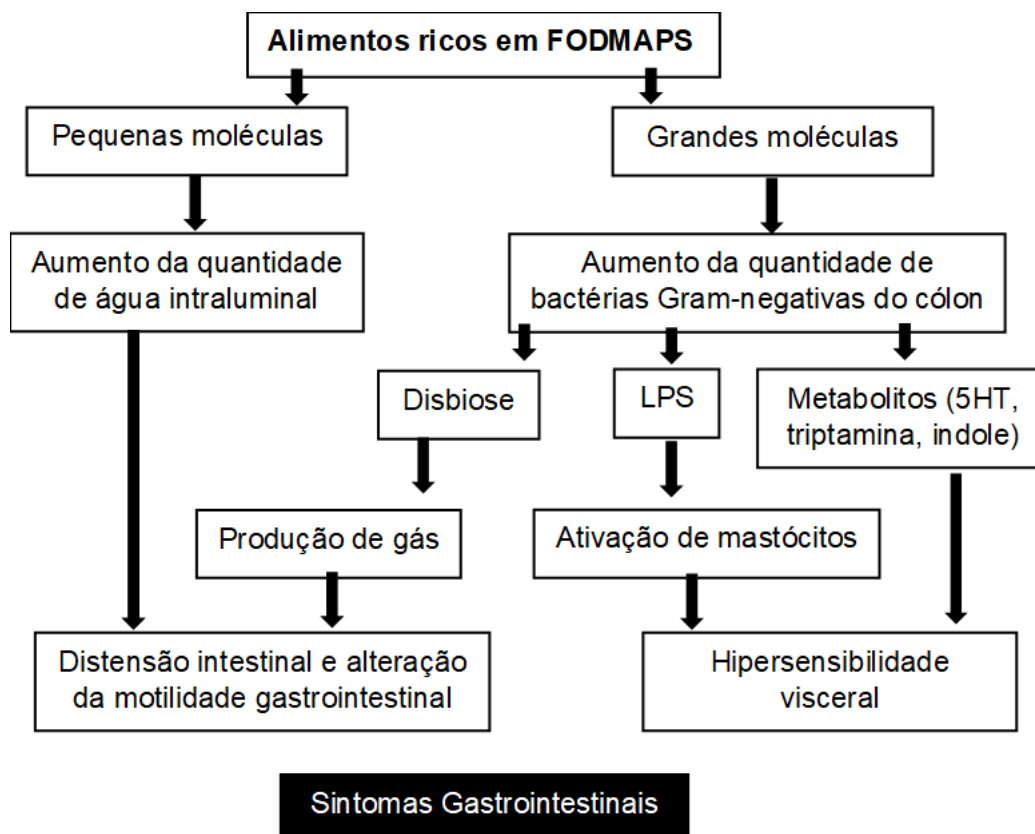
- Oligossacarídeos- consumo inferior a 0.3g/por porção (grão, nozes, sementes e leguminosas) ou inferior a 0.2g/por porção (legumes, frutas e restantes produtos);
- Polióis totais- consumo inferior a 0.4g/por porção;
- Excesso de frutose- consumo inferior a 0.4g/por porção;
- Lactose- consumo inferior a 1g/por porção;

A dieta deve ser dividida em 3 fases distintas, com avaliações faseadas do benefício. Numa primeira fase, 2 a 8 semanas, será limitado o consumo de alimentos ricos em

FODMAPS e substituído por alimentos correspondentes baixos em FODMAPS. Realiza-se uma avaliação e no caso de não ter existido proveito clínico para o doente efetua-se a troca para outra terapêutica. Na segunda fase, no caso de a primeira ter sido positiva, voltam a ser introduzidos alimentos ricos em FODMAPs, de acordo com as preferências e as necessidades do doente. Este processo faz-se de forma gradual, com a adição de um novo alimento a cada 2-3 dias, de forma a identificar quais são os causadores das reações sintomáticas. Numa terceira fase, utilizando o conhecimento adquirido na etapa anterior, é formulada uma dieta personalizada contendo alimentos com FODMAPS que não provocaram reação. O apoio de um nutricionista e o uso de aplicações móveis e telemedicina podem ser relevantes na adesão terapêutica dos doentes e na manutenção da dieta a longo prazo.

Os mecanismos patológicos envolvidos nos sintomas gastrointestinais apresentados pelos doentes de SII após a ingestão de FODMAPS encontra-se já parcialmente estudado. Um resumo desses mecanismos encontra-se apresentado na tabela seguinte.(17)

Figura 2- Mecanismos fisiopatológicos que provocam sintomas gastrointestinais após a ingestão de alimentos ricos em FODMAPS, esquema baseado em (17)



LPS, lipopolissacarídeos; 5HT, serotonina;

Apesar de ser a melhor opção de tratamento para a SII, sabe-se que esta dieta leva à redução de *Bifidobacteria*, um importante probiótico da saúde humana e causa disbiose da microbiota. As informações existentes acerca das restantes alterações à composição da microbiota provêm de vários estudos realizados e apresentam resultados discrepantes, é necessário realizar mais investigações.

A eficácia deste tratamento encontra-se comprovada em diversos estudos. O primeiro estudo randomizado e controlado foi realizado com 84 indivíduos durante 4 semanas, em que uma metade se submetia à dieta baixa em FODMAPS e a outra metade a uma dieta NICE modificada. Ficou comprovado que a primeira reduziu melhor os sintomas de dor abdominal e consistência fecal e ainda provocou melhorias na qualidade de vida e de sono, fadiga, ansiedade e depressão dos doentes. Outro estudo randomizado e controlado comparou a dieta baixa em FODMAPS com os conselhos tradicionais de alteração à dieta durante 6 semanas, com uma maior eficácia da primeira dieta no alívio sintomático, mas um empate entre as duas dietas no que diz respeito à melhoria da qualidade de vida. Mais recentemente foi publicado o primeiro estudo randomizado e prospetivo, com 101 doentes com SII-D. Estes foram divididos em 2 grupos (um primeiro grupo com dieta baixa em FODMAPS restrita, abaixo de 0,5 g de consumo diário e o segundo apenas a seguir os conselhos tradicionais de alteração à dieta) durante 4 semanas. Da semana 4 à semana 16 alteraram a dieta do primeiro grupo para uma dieta baixa em FODMAPS alterada, já com a reintrodução de alguns alimentos. Concluiu-se que ambas as opções de dieta (FODMAPS restrita e FODMAPS alterada) melhoraram os sintomas e a qualidade de vida dos doentes. Um estudo a longo prazo com 20 doentes de SII-D a realizarem a dieta baixa em FODMAPS durante 90 dias avaliou vários parâmetros. Constatou-se que existiu uma redução significativa nos sintomas.(16)

Pode ser contraindicada esta dieta em doentes com um transtorno alimentar ativo, desnutrição, crianças, grávidas e também pessoas que não compreendam ou não colaboram.(18) É aconselhado existir sempre o acompanhamento de um nutricionista, para garantir uma dieta variada, equilibrada e com o mínimo de restrição. (17)

### **3.5.1.3 Dieta sem glúten**

A ingestão de glúten tem sido associada por alguns doentes com SII a sintomas gastrointestinais. É recomendado, no estudo de um doente com SII, a realização do teste serológico para confirmar se é doente celíaco. Na presença de um teste negativo suspeita-se da existência de um subgrupo de doentes com SII que, embora não sejam doentes celíacos, possuem sensibilidade ao glúten. Como não se sabe se é apenas o glúten a causa

os sintomas ou os restantes componentes de trigo, tem-se utilizado também o termo sensibilidade ao trigo. Esta dieta vai consistir então numa exclusão total de centeio, cevada e trigo. (16,17)

A nível da microbiota foram encontradas alterações após um ano de seguimento desta dieta, nomeadamente uma diminuição de *Bifidobacterium* spp. (particularmente *B. longum*), *Clostridium lituseburense* e *Faecalibacterium prausnitzii* e uma elevação significativa de *Enterobacteriaceae* e *Escherichia coli*. O *B.longum* sofreu uma redução brusca pois está envolvido no metabolismo de hidratos de carbono e polissacarídeos, que são escassamente ingeridos nesta dieta. Outra consequência da restrição de glúten é o aumento de espécies patogénicas, nomeadamente *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Shigella* e *Klebsiella*. (16)

Os estudos acerca deste tratamento são maioritariamente relacionados com sintomas de distensão abdominal. Os resultados são bastante semelhantes entre si, ao seguir uma dieta sem glúten os doentes relatam melhorias significativas dos sintomas de distensão abdominal e ao retomar o consumo de glúten descrevem um agravamento sintomático imediato. (17)

#### **3.5.1.4 Dieta sem lactose**

Os efeitos na composição da microbiota nesta dieta aguardam ainda estudos mais aprofundados. Nos doentes com SII, particularmente na SII-D, existe um agravamento sintomático associado ao consumo de produtos lácteos. Consequentemente muitos doentes excluem estes produtos da sua alimentação. Existe evidência da maior predominância de intolerância à lactose em doentes diagnosticados com SII-D. Estes apresentam um aumento dos mastócitos da mucosa intestinal, do TNF $\alpha$  do soro, e da sensibilidade retal após o consumo de lactose.

Na SII-D o mecanismo desencadeador é diferente e independente da má absorção de lactose. Está relacionado com a quantidade de lactose ingerida que pode desencadear mecanismos como a produção intestinal de gás que causa um agravamento sintomático.(16) Não existem vantagens na adoção de uma dieta com restrição de lactose em doentes com SII, estes não estão mais propensos a ter um resultado positivo no teste respiratório de hidrogénio nem beneficiariam de tratamento com suplementação de lactase. Muitos doentes relataram também uma intolerância apenas ao consumo de leite, neste caso pode começar-se por eliminar apenas este alimento da dieta. (19)

### 3.5.1.5 Dieta Mediterrânea

Caracterizada por elevado consumo de fruta, vegetais, legumes, leguminosas, nozes, sementes, cereais integrais. Está indicado um consumo moderado de produtos lácteos, peixe, marisco e carnes brancas, um consumo escasso de carnes processadas e carnes vermelhas e a ingestão de dois ovos por semana.

A nível do impacto da dieta nos componentes da microbiota foram verificados aumentos na quantidade de integrantes do filo *Bacteroidetes*, da família *Prevotellaceae* e do género *Prevotella* (responsável pela hidrolisação de xilana e celulose). Em contraste, confirmou-se uma diminuição dos elementos do filo *Firmicutes*, da família *Lachnospiraceae* e do género *Ruminococcus*. Determinados alimentos provocam ainda um aumento da prevalência de certos táxons intestinais. O azeite influencia os *Tenericutes* e a *Dorea*, o vinho tinto afeta a concentração do *Faecalibacterium*, os cereais os géneros *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium*, os vegetais estimulam o crescimento de *Rikenellaceae*, *Dorea*, *Alistipes* e *Ruminococcus* e os legumes estão conectados a aumento de *Coprococcus*.

Médicos italianos aconselham como recurso primário de tratamento da SII a adoção desta dieta. Alguns pontos positivos associados são a diminuição do valor de colesterol e da incidência de doenças cardiovasculares.(16)

### 3.5.1.6 Dieta vegan ou vegetariana

Embora existam algumas características sobreponíveis nestas duas dietas, nomeadamente o consumo elevado de frutas e vegetais e o baixo nível de sódio e gordura saturada, as suas divergências originam diferentes constituições da microbiota intestinal.

Na dieta vegetariana verifica-se um elevado consumo de vegetais, fibras, leguminosas, cogumelos, fruta, raízes, óleos de sementes e nozes. A proteína animal e as gorduras saturadas são consumidas com contenção. Os adeptos desta dieta apresentam uma elevada produção de SCFAs devido a uma microbiota com abundância de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e escassez de *Bacteroides fragilis* e *Clostridium perfringens*. Existe, portanto, um aumento de diversidade bacteriana. (16)

Por outro lado, a dieta vegan não inclui produtos animais como ovos ou lacticínios. Consequentemente as alterações da microbiota resultantes desta dieta são caracterizadas por carência de patobiontes, comensais patogénicos, e grande quantidade de espécies protetoras.(16,20) Ocorre também um crescimento da população de *C. Coccoides*, uma relevante população anaeróbica intestinal. Os elementos desta população têm a capacidade

de afetar o intestino de diversas formas. Esta dieta apesar de proporcionar um aumento da diversidade microbiana, tem a desvantagem de causar agravamento sintomático em doentes com SII, provocando distensão abdominal e desconforto. (16,20,21)

#### **3.5.1.6. Outro tipo de dietas**

Outras dietas podem ser consideradas, como a dieta sem trigo, ou a dieta muito baixa em hidratos de carbono, no entanto estas necessitam de mais informação para ser possível a sua recomendação. (16,22) A dieta com restrição da ingestão de frutose só se demonstrou proveitosa para doentes com teste respiratório à frutose positivo. Nos países desenvolvidos existe uma dieta caracterizada pelo seu baixo valor nutricional (elevada ingestão de açúcares simples, gordura saturada, etc) que causa um impacto negativo na microbiota, a elevada ingestão de ácidos gordos está correlacionada com uma redução da diversidade da microbiota. (16)

#### **3.5.2 Transplante Fecal**

O transplante fecal (TF) é um tratamento que consiste na transferência das fezes obtidas a partir de um dador saudável para um doente, de forma a modificar a composição da microbiota do recetor. Existem vários fatores passíveis de serem alterados nesta técnica e todos podem atingir graus de sucesso variáveis. A amostra pode ser congelada ou fresca, o dador pode ser ou não relacionado com o recetor e a forma de administração também é variável (sonda nasogástrica, sonda nasoduodenal, colonoscopia, enema e cápsula oral). Embora já existam diversos estudos realizados sobre este tratamento, os resultados são conflituosos e não permitiram tirar conclusões satisfatórias provavelmente devido à heterogeneidade da SII.

A longo prazo os benefícios do tratamento com TF vão-se desvanecendo, mas os dados ainda são escassos. Existem estudos que reportam 1 ano de duração, mas um estudo retrospectivo mais recente reportou efeitos de 5 anos nos doentes. Para um efeito prolongado parece ser necessária uma execução sucessiva de TF. O futuro da administração deste tratamento pode passar pelo uso de cápsulas de TF, pela sua fácil administração oral, no entanto ainda é necessário maior estudo e desenvolvimento pois atualmente ainda não são eficazes. Os efeitos secundários desta técnica devem também ser levados em conta, sendo que os doentes relatam dor abdominal, cólicas, diarreia e obstipação. Existe também o risco de contaminação com agentes patogénicos presentes nas amostras.

Para tornar o TF uma alternativa viável no tratamento da SII é necessário também concluir se a disbiose da microbiota provoca a disfunção ou resulta da disfunção do eixo microbiota-intestino-cérebro. Caso seja uma consequência e não a causa, alterar a microbiota pode não ser suficiente para provocar melhorias significativas nos doentes. (14)

### **3.5.3 Probióticos, Prebióticos e Simbióticos**

As informações mais recentes acerca da SII recaem muito sobre a ativa participação da microbiota intestinal na fisiopatologia da doença. Tendo isso em conta as novas terapêuticas têm-se tornado cada vez mais focadas na modulação da microbiota, de forma a atingir uma composição saudável para os doentes. Novos tratamentos como os prebióticos, probióticos e simbióticos têm sido investigados. (23)

Os probióticos são microrganismos vivos que acarretam benefícios para a saúde do doente ao serem administrados em quantidades adequadas. Estes organismos produzem bacteriocinas, biosurfactantes e SCFAs que modulam o intestino utilizando mecanismos de competição e inibição da adesão de agentes patogénicos ao epitélio intestinal. Impedem a penetração de agentes patogénicos no epitélio, através da inibição da ativação imune de baixo grau da mucosa e a produção de peptídeos catiónicos nas células epiteliais, com função antimicrobiana. No sistema imunológico efetuam a supressão de citocinas pró-inflamatórias, estimulam a génese e secreção de IgA e provocam melhorias na relação intestino-cérebro, ao regular as funções neurológicas e endócrinas. Já existem algumas provas da eficácia destes medicamentos, no entanto não existe muita concordância em relação ao seu benefício. Apesar disso são substâncias seguras e bem toleradas pelos doentes, com efeito a curto prazo. (23,24)

Os prebióticos são substâncias dietéticas não viáveis, nomeadamente frutano, oligossacarídeos de frutose (FOS), oligossacarídeos de galactose (GOS) e polissacarídeos indigeríveis. São utilizados seletivamente por apenas algumas bactérias associadas a um estado saudável do cólon, como os *Anaerostipes* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bilophila* spp., *Faecalibacterium prausnitzii* e *Lactobacillus* spp e incentivam a que se mantenham num nível adequado. A seletividade é clinicamente relevante porque permite atenuar o crescimento de microrganismos produtores de gás ou outros agentes patogénicos, prevenindo o aparecimento de efeitos secundários negativos. Através da fermentação dos prebióticos, como a pectina, originam-se SCFAs, com propriedades anti-inflamatórias. A pectina é muito específica na promoção de bactérias anti-inflamatórias e a sua investigação tem demonstrado resultados promissores.



A combinação de probióticos e prebióticos com efeitos sinérgicos e resultados positivos no hospedeiro constituem os simbióticos, que recentemente foram descritos como uma mistura de microrganismos vivos e substratos, utilizados pelos microrganismos do hospedeiro, com efeitos positivos à sua saúde. Estes podem ser complementares ou sinérgicos. Os simbióticos complementares são suplementos em que os elementos são escolhidos livremente e responsáveis pelo seu efeito, assim sendo o prebiótico não é metabolizado pela estirpe do probiótico e pode ser fermentado pela microbiota do hospedeiro. Nos simbióticos sinérgicos, os prebióticos são selecionados especificamente como o substrato para a estirpe de probiótico, promovendo o crescimento destes últimos.

Apesar dos avanços tecnológicos, os mecanismos de ação destes tipos de tratamento ainda não são totalmente conhecidos e a sua eficácia na melhoria sintomática na SII ainda não é consensual. Estudos recentes demonstram que a administração do mesmo probiótico obteve reações diferentes em doentes diferentes, o que demonstra que são suscetíveis a características como a idade, género, dieta e outros. Apesar dos entraves atuais, a aplicação dos simbióticos no tratamento da SII deve ser alvo de mais estudos, os resultados mais atuais demonstram efeitos contraditórios, porém promissores no tratamento dos sintomas dos doentes. Devido às escassas evidências estes tratamentos ainda não são muito aconselhados.(23)

### 3.5.4 Tratamento farmacológico

O tratamento da SII permanece um desafio, que necessita de uma abordagem individualizada focada também nos sintomas principais do doente. As terapêuticas farmacológicas disponíveis podem ser divididas consoante o subgrupo de SII a que cada doente pertence. Os vários fármacos encontram-se descritos na tabela seguinte. (25)

Tabela 4- Fármacos envolvidos no tratamento da SII, consoante a sintomatologia de cada doente, tabela adaptada de (25)

<b>Farmacoterapia para a diarreia</b>	Antibiótico	<b>Rifaximina</b> , 550mg 3id, 14 dias
	Antidiarreico	<b>Loperamida</b> (2-4mg/dia, até ao máximo de 16mg/dia)
	Resinas	<b>Colestiramina</b> , 9g 2id ou 3id
		<b>Colestipol</b> , 2g id ou 2 id
		<b>Colesevelam</b> , 625mg id ou 2id
	Antagonistas 5-HT3	<b>Alosetron</b> , 0.5-1mg 2id
		<b>Ondansetron</b> , 4-8mg 3id
<b>Ramosetron</b> , 5mg id		
Agonista misto dos recetores opióides	<b>Eluxadolina</b> , 100mg 2id	
<b>Farmacoterapia para a obstipação</b>	Laxantes	<b>Polietilenoglicol</b> , 17-34gr/dia
	Fibras solúveis	<b>Psyllium</b> , até 30gr/dia, em doses divididas

	Ativador dos canais de cloro	<b>Lubiprostona</b> , 8 µg 2id
	Agonistas de Gualinato Ciclase C	<b>Linaclotida</b> , 290 µg id
<b>Farmacoterapia para a dor abdominal</b>	Antipasmódicos	<b>Diciclomina</b> , 10-20 mg id
		<b>Brometo de otilônio</b> , 40-80mg 2id ou 3id
		<b>Mebeverina</b> , 135mg 3id
		<b>Óleo de hortelã-pimenta</b> , 250-750mg, 2id ou 3id
	Agonistas opióides	<b>Trimebutina</b> , 150 mg 2id ou 3id
	Antidepressivos tricíclicos	<b>Desipramina</b> , 25-100mg/dia
		<b>Amitriptilina</b> , 10-50mg/dia
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRIs)	<b>Paroxetina</b> , 10-40mg/dia	
	<b>Sertralina</b> , 25-100mg/dia	

## 4. Discussão/Conclusão

A prevalência da SII tem aumentado devido a um reconhecimento mais amplo da condição. É necessária uma maior consciencialização dos profissionais de saúde para esta patologia, principalmente nos cuidados de saúde primários, para agilizar o diagnóstico e providenciar um acesso facilitado ao tratamento pelos doentes.

Embora não exista uma composição padrão que represente uma microbiota saudável, considera-se a redução da diversidade da microbiota como um mecanismo patológico importante de algumas doenças, incluindo a SII. No intestino delgado um crescimento bacteriano excessivo está associado a sintomas como distensão abdominal, flatulência, dor abdominal, diarreia, entre outros. Na SII as alterações relatadas são principalmente a diminuição da diversidade microbiana, uma prevalência de bactérias pró-inflamatórias e uma diminuição das bactérias responsáveis pela manutenção da homeostase e pela otimização da resposta imune. Existe, portanto, alterações na microbiota de um doente com SII.

Dos vários mecanismos revistos acima retiramos importantes conclusões acerca do papel da microbiota na sintomatologia da SII e associar essas descobertas com diversas formas terapêuticas da SII. A libertação de metabolitos, responsáveis pela modulação da motilidade e sensibilidade intestinal, desempenham papéis relevantes a nível sintomático na patologia. Doentes com SII-C apresentam uma redução de GLP-1 (responsável pelo aumento do trânsito do cólon) e de 5-HT (regula a motilidade intestinal) doentes com SII-D exibem um aumento de 5-HT. Neste existem já terapêuticas específicas que visam estes mecanismos, nomeadamente os antagonistas 5-HT<sub>3</sub> que já são utilizados em doentes com SII-D e a dieta FODMAP que atua no PYY. Os componentes da microbiota afetam também diretamente a barreira intestinal e a afeção da permeabilidade intestinal desempenha um papel importante na fisiopatologia da SII. A colonização excessiva pela *Methanobrevibacter smithii* presente em doentes com SII-D pode ser tratada com rifoximina e neomicina.

Apesar da associação entre a composição da microbiota e a regulação do eixo HPA estar já comprovada e bem documentada, tal como a relação da disbiose intestinal com o desenvolvimento de ansiedade e depressão, são necessários mais estudos para sermos capazes de comparar as várias alterações psicológicas com as formas da SII. Em relação ao eixo microbiota-intestino-cérebro existem ainda várias questões por responder, principalmente a nível dos mecanismos e efeitos concretos. Considerando a prevalência crescente de doenças do foro psiquiátrico na população atual a obtenção de maior conhecimento acerca desta temática seria altamente proveitosa.

Em relação ao tratamento a dieta é dos fatores mais influentes na modulação da microbiota e existem já algumas dietas com resultados positivos bem documentados no tratamento da SII. As alterações tradicionais à dieta são a primeira linha de aconselhamento, já aprovadas pela NICE. A dieta baixa em FODMAPS tem a sua eficácia comprovada na redução sintomática na SII, no entanto, a possibilidade de provocar disbiose intestinal devido à redução da *Bifidobacteria* e os estudos acerca das restantes alterações que pode provocar na composição da microbiota terem resultados muito discrepantes faz com que seja necessária mais investigação. A realização de um teste respiratório para a identificação da doença celíaca é recomendada nos doentes com SII, mas, mesmo na presença de um teste negativo, está comprovada uma redução dos sintomas de distensão abdominal com a adoção desta dieta. Não existem benefícios em adotar uma dieta sem lactose, exceto se os doentes apresentarem teste respiratório positivo. A dieta mediterrânea é aconselhada por alguns médicos e tem certos benefícios, a dieta vegetariana aumenta a diversidade bacteriana da microbiota e a dieta vegan, apesar de apresentar resultados semelhantes à anterior, não é aconselhada pois provoca agravamento sintomático. São necessários mais estudos sobre a eficácia e efeitos destas dietas e outras opções visadas nesta revisão.

O transplante fecal é uma técnica com resultados díspares e inconclusivos. A administração oral poderá ser o futuro deste tratamento na SII, no entanto, é necessário ter em conta os efeitos adversos desta técnica e que os benefícios do tratamento se desvanecem com o tempo. O tratamento mais promissor passa principalmente pelo uso de simbióticos, que, apesar dos resultados auspiciosos, necessitam de mais investigação pois a informação existente é contraditória e, portanto, ainda não é viável aconselhar este tratamento.

Em relação ao futuro do diagnóstico da SII- C, a presença de anti-CdtB e anti-vinculina pode fornecer uma maior segurança no diagnóstico destes doentes.

A informação recolhida nesta revisão permite concluir que a microbiota desempenha um papel muito significativo na fisiopatologia e sintomas da SII e é efetivamente um promissor alvo terapêutico, atualmente mais associado a alterações da dieta, mas no futuro, com mais investigações também associado aos probióticos, prebióticos e simbióticos. É necessário salvaguardar que a área nutricional é de difícil obtenção de resultados concretos e, no caso desta patologia, bastante propensa a viés de seleção, devido às áreas geográficas abrangidas nos estudos utilizados e viés de memória, pois as pessoas podem apresentar perceções diferentes dos seus sintomas e do que os precipita. São necessários estudos com mais população para atingirmos resultados mais seguros.

## Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Lèlita Santos, e à minha co-orientadora, Dra. Patrícia Afonso Mendes, pela ajuda e disponibilidade na realização deste trabalho.

Agradeço aos meus pais, por todo o apoio e amor que me deram ao longo dos anos e por acreditarem sempre em mim. Ao meu pai, o meu objetivo é sempre ser o teu orgulho, como és o meu. À minha mãe, a tua força inspira-me, vim para Coimbra para seguir o teu exemplo e agora a cidade é nossa. Ao meu irmão por ser um orgulho gigante e me motivar a querer ser melhor e um exemplo para ele. És o meu melhor amigo, a melhor pessoa que conheço. Aos meus avós por todo o mimo, motivação e sopas variadas.

Ao meu namorado, Fábio, que esteve sempre do meu lado, manteve a minha sanidade mental e me motivou a tornar-me a melhor versão de mim mesma. Obrigada por acreditares sempre em mim, por todas as vezes que me ouviste a debitar resumos e me fizeste sentir que era capaz. Sem ti não seria possível e as minhas conquistas são tuas também.

À Inês, Inês, Joana, Joana e Rita por serem a minha família longe de casa. Aos meus amigos e amigas pela paciência e todos os momentos de distração e alegria.

Um obrigado gigante, a todos.

## Referências

1. Editorials [Internet]. 2004 [citado 26 de Agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1324797/>
2. Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. Vol. 17, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Research; 2020. p. 473–86.
3. Herndon CC, Wang YP, Lu CL. Targeting the gut microbiota for the treatment of irritable bowel syndrome. Vol. 36, *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 160–70.
4. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. Vol. 396, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 1675–88.
5. Fani B, Bertani L, Paglianiti I, Fantechi L, de Bortoli N, Costa F, et al. Review Article Pros and Cons of the SeHCAT Test in Bile Acid Diarrhea: A More Appropriate Use of an Old Nuclear Medicine Technique. 2018; Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/2097359>
6. Goldstein RS, Cash BD. Making a Confident Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. Vol. 50, *Gastroenterology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2021. p. 547–63.
7. Blake MR, Raker JM, Whelan K. Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. 2000; Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.13746>
8. Sperber AD. Epidemiology and Burden of Irritable Bowel Syndrome: An International Perspective. Vol. 50, *Gastroenterology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2021. p. 489–503.
9. Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. Vol. 11, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
10. Requena T, Velasco M. The human microbiome in sickness and in health. Vol. 221, *Revista Clinica Espanola*. Elsevier Doyma; 2021. p. 233–40.
11. Mamieva Z, Poluektova E, Svistushkin V, Sobolev V, Shifrin O, Guarner F, et al. Antibiotics, gut microbiota, and irritable bowel syndrome: What are the relations. Vol. 28, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Inc; 2022. p. 1204–19.
12. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Hausken T. Possible role of peptide YY (PYY) in the pathophysiology of irritable bowel syndrome (IBS). Vol. 79, *Neuropeptides*. Churchill Livingstone; 2020.
13. Pimentel M, Lembo A. Microbiome and Its Role in Irritable Bowel Syndrome. Vol. 65, *Digestive Diseases and Sciences*. Springer; 2020. p. 829–39.
14. Hillestad EMR, van der Meeren A, Nagaraja BH, Bjørsvik BR, Haleem N, Benitez-Paez A, et al. Gut bless you: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. Vol. 28, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Inc; 2022. p. 412–31.

15. Chey WD, Hashash JG, Manning L, Chang L. AGA Clinical Practice Update on the Role of Diet in Irritable Bowel Syndrome: Expert Review. *Gastroenterology*. 1 de Maio de 2022;162(6):1737-1745.e5.
16. Altomare A, di Rosa C, Imperia E, Emerenziani S, Cicala M, Guarino MPL. Diarrhea predominant-irritable bowel syndrome (lbs-d): Effects of different nutritional patterns on intestinal dysbiosis and symptoms. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI; 2021.
17. Pessarelli T, Sorge A, Elli L, Costantino A. The low-FODMAP diet and the gluten-free diet in the management of functional abdominal bloating and distension. *Front Nutr*. 8 de Novembro de 2022;9.
18. Halmos EP, Gibson PR. Controversies and reality of the FODMAP diet for patients with irritable bowel syndrome. Vol. 34, *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. Blackwell Publishing; 2019. p. 1134–42.
19. Cancarevic I, Rehman M, Iskander B, Lalani S, Malik BH. Is There a Correlation Between Irritable Bowel Syndrome and Lactose Intolerance? *Cureus*. 20 de Janeiro de 2020;
20. Singh R, Rossini V, Stockdale SR, Saiz-Gonzalo G, Hanrahan N, D' Souza T, et al. An IBD-associated pathobiont synergises with NSAID to promote colitis which is blocked by NLRP3 inflammasome and Caspase-8 inhibitors. *Gut Microbes* [Internet]. 31 de Dezembro de 2023;15(1). Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2022.2163838>
21. Kurakawa T, Ogata K, Matsuda K, Tsuji H, Kubota H, Takada T, et al. Diversity of intestinal *Clostridium coccooides* group in the Japanese population, as demonstrated by reverse transcription-quantitative PCR. *PLoS One*. 22 de Maio de 2015;10(5).
22. Rej A, Avery A, Ford AC, Holdoway A, Kurien M, McKenzie Y, et al. Clinical application of dietary therapies in irritable bowel syndrome. Vol. 27, *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. Romanian Society of Gastroenterology; 2018. p. 307–16.
23. Simon E, Călinoiu LF, Mitrea L, Vodnar DC. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: Implications and beneficial effects against irritable bowel syndrome. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI; 2021.
24. Galica AN, Galica R, Dumitraşcu DL. Diet, fibers, and probiotics for irritable bowel syndrome. Vol. 15, *Journal of medicine and life*. NLM (Medline); 2022. p. 174–9.
25. Bonetto S, Fagoonee S, Battaglia E, Grassini M, Saracco GM, Pellicano R. Recent advances in the treatment of irritable bowel syndrome. Vol. 131, *Polish Archives of Internal Medicine*. *Medycyna Praktyczna Cholerzyn*; 2021. p. 709–15.