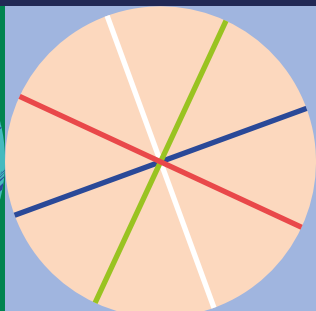
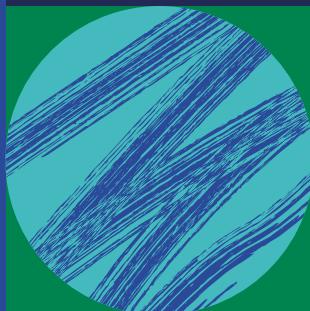
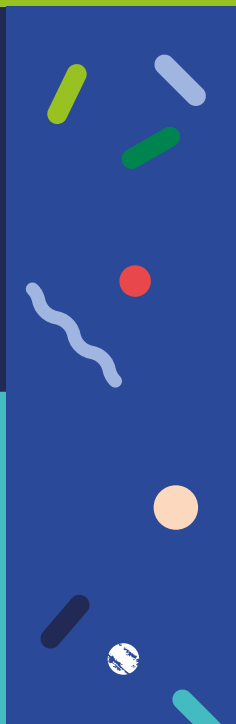


SII.

DO DIAGNÓSTICO À TERAPÊUTICA



Síndrome Intestino Irritável



1

Síndrome do Intestino Irritável

DO DIAGNÓSTICO À TERAPÊUTICA

Agradecimentos

Aos internos de Gastreenterologia que aceitaram o desafio de redigir os capítulos deste livro.

Ao laboratório farmacêutico BIOCODEX, pelo apoio imprescindível na concretização deste projecto.

Organização

Ana Célia Caetano
Carolina Palmela
Eduardo Pereira
Eduardo Pires
José Pedro Rodrigues



Índice

Prefácio	4
 Capítulo 1 Epidemiologia	8
 Capítulo 2 Fisiopatologia	16
 Capítulo 3 Modelo Biopsicossocial	36
 Capítulo 4 Diagnóstico	50
 Capítulo 5 Terapêutica farmacológica	76
 Capítulo 6 Terapêutica não farmacológica	98
Capítulo 6.1 Abordagem nutricional	101
Capítulo 6.2 Manipulação do microbioma	125
Capítulo 6.3 Abordagens complementares	147

Prefácio

Autor

Eduardo Pires



Prefácio

No último Curso de Neurogastroenterologia, organizado pelo NMD (Núcleo de Neurogastroenterologia e Motilidade Digestiva) em novembro de 2019, desafiámos alguns internos de Gastroenterologia a redigir um capítulo sobre a SII (Síndrome do Intestino Irritável) e dessa forma nasceu este livro. Pretende-se que seja um contributo despretensioso, e não exaustivo, de atualização na formação deste tema junto da Medicina Geral e Familiar.

Sendo a SII um dos distúrbios funcionais do tubo digestivo mais frequente na prática clínica continua a desafiar médicos e doentes no estabelecimento do diagnóstico e no acerto da terapêutica mais eficaz.

A SII, caracterizada por dor abdominal recorrente, associada à defecação ou a alterações do trânsito intestinal, ganha relevância devido à sua elevada prevalência na população, implicação negativa na qualidade de vida dos doentes e multiplicação de custos diretos e indiretos na sociedade. (Cap. 1)

A complexa fisiopatologia da SII não se encontra totalmente esclarecida admitindo-se que a sua causa seja multifatorial. Entre os mecanismos sugeridos encontramos a hipersensibilidade visceral, a disfunção do eixo cérebro-intestino, alterações na integridade da barreira epitelial intestinal com consequente aumento da sua permeabilidade, motilidade gastrointestinal alterada, ativação imunitária crónica conduzindo a inflamação de baixo grau da mucosa, comunicação enteroendocrina anormal e desequilíbrios no microbioma intestinal. (Cap. 2)

Fatores ambientais, genéticos e psicossociais estão imbrincados na génese da SII, pelo que a abordagem destes doentes segundo o modelo bimodal (etiologia orgânica - doença) não deve ser aplicado pois conduz a uma perceção deformada e desadequada

da realidade. O desenvolvimento do modelo biopsicossocial permite, em contrapartida, integrar a comunicação bidirecional entre o intestino e os sistemas afetivo-cognitivo cerebral, avaliando o doente numa perspetiva global e holística. (Cap. 3)

Não existem formas matemáticas para o diagnóstico da SII sendo este definido com base em critérios clínicos, os designados critérios de ROMA que vão já na IV edição. Na ausência de sinais ou sintomas de alarme o diagnóstico é atribuído pela história clínica, exame objetivo e um mínimo de exames complementares de diagnóstico. A severidade dos sintomas muitas vezes é condicionada por fatores psicológicos, como a ansiedade, a depressão e o stress. Pretende-se que o diagnóstico seja presumido duma forma positiva e não por exclusão. (Cap. 4)

A abordagem terapêutica do doente com SII começa, sem sombra de dúvida, pela otimização da relação médico-doente que se deve pautar por uma empatia franca e uma confiança crescente. Em muitos doentes a explicação da causa dos sintomas, a tranquilização quanto à condição benigna da doença, o aconselhamento dietético e de mudança do estilo de vida, com aumento da prática de exercício físico, são suficientes para controlar os sintomas. Nalgumas situações é necessário implantar um tratamento farmacológico, dirigido ao sintoma predominante, devendo este ser adaptado caso a caso, pois a resposta individual verificada é muito diversificada. (Cap. 5)

Muitos doentes com SII atribuem à ingestão de certos alimentos o desencadear ou agravar dos seus sintomas gastrointestinais pelo que atenção redobrada se tem dado ao tópico da dieta neste contexto. Incentivar estes doentes a elaborar um diário alimentar pode tornar-se uma ferramenta importante na sua abordagem, permitindo em certos casos orientar o aconselhamento nutricional. Uma estratégia recente, que tem vindo a ganhar adeptos, trata-se da dieta pobre em FODMAPs (Hidratos de carbono facilmente fermentáveis - monossacarídeos, dissacarídeos, oligossacarídeos e polióis), a qual revelou poder condicionar uma melhoria

significativa nos doentes com SII. (Cap. 6-1)

No entanto, nalguns casos nem o tratamento farmacológico nem o aconselhamento dietético conseguem eliminar completamente os sintomas dos doentes com SII. Entre as abordagens alternativas temos a modulação da microbiota intestinal com a administração de probióticos. O uso de probióticos, definidos como “microrganismos vivos ou atenuados que, quando administrados em quantidade adequada, conferem benefício ao hospedeiro”, tem sido largamente investigado na SII surgindo estudos recentes que apontam para a sua ação benéfica, o que requer ainda maior evidência científica. (Cap. 6-2)

Devido à cronicidade e à falta de resposta das terapêuticas convencionais, um número significativo de doentes procura alívio em abordagens alternativas, nomeadamente na medicina complementar e alternativa, de que são exemplo o uso de ervas medicinais, a homeopatia, acupuntura, medicina energética, entre outras. Técnicas psicoterapeutas como a terapia cognitivo-comportamental e a hipnoterapia têm apresentado efeito benéfico, demonstrado em estudos científicos randomizados. Estas últimas são abordagens que tem suscitado interesse crescente na comunidade gastroenterológica. (Cap. 6-3)

Do que fica exposto podemos aferir a importância da SII na atividade médica assistencial relacionada com o aparelho digestivo e a dificuldade em tratar e acompanhar estes doentes, de forma a melhorar a sua qualidade de vida. É um desafio permanente que requer grande disponibilidade, capacidade de escuta e dedicação profissional do médico assistente.

Esperamos que o livro possa ser útil e de ajuda para os que o desfolharem.

Eduardo Cardoso Pires

Presidente do NMD



Capítulo

1.

Epidemiologia



1 -

Epidemiologia

A síndrome do intestino irritável (SII) insere-se no grupo das doenças gastrointestinais funcionais (DGIF). Segundo os Critérios de Roma IV, a SII caracteriza-se por episódios de dor abdominal recorrente associados a alteração dos hábitos intestinais (com predomínio de diarreia, obstipação, ou alternância destes). O destaque para esta patologia advém da sua prevalência significativa, com impacto na qualidade de vida e, consequentemente, com dispendiosos custos nos cuidados de saúde e diminuição da produtividade laboral.

A prevalência global da SII ainda não é verdadeiramente conhecida, uma vez que existem regiões sub-representadas nas publicações científicas, sobretudo o continente Africano, Europa de Leste e países Árabes. Por outro lado, são marcadas as limitações metodológicas, que dificultam a comparação entre regiões e a generalização de conclusões, podendo mesmo comprometer a aplicabilidade clínica das mesmas. Como exemplo, destacam-se as diferenças nos critérios diagnóstico aplicados (diferentes critérios Manning ou edição dos critérios Roma), instrumentos e métodos de recolha de dados (questionários validados ou não, diferente forma de aplicação – em consulta, por entrevista telefónica, por e-mail, em consultório – e fonte dos dados – médico ou auto-reportado) ou nas características da população estudada (comorbilidades, dados sociodemográficos, diferenças culturais na interpretação e forma de reportar os sintomas, acesso aos cuidados de saúde). Os obstáculos mencionados resultam inevitavelmente numa elevada heterogeneidade entre estudos. A prevalência global da SII parece ser cerca de 9%, com significativas diferenças regionais, ocorrendo em cerca de 8% da população da Europa, América do Norte, Austrália e Nova-



Zelândia; 10% na Ásia; 17% na América Central e do Sul e 15% em África. Os sintomas que caracterizam a SII mas que isoladamente não fazem o seu diagnóstico (como a dor abdominal, diarreia e obstipação) parecem ser mais prevalentes, constituindo importantes queixas a considerar na prática clínica.

Independentemente da região geográfica, o género feminino é, de forma consistente e global, o mais afetado em idade adulta. No entanto, nos indivíduos afetados pela SII, nem todos os subtipos são mais frequentes na mulher. De fato, o subtipo diarreia é mais comum nos homens e o misto é igualmente prevalente entre géneros. A SII pode ser diagnosticada em praticamente qualquer faixa etária, sendo, contudo, a primeira apresentação mais frequente entre os 30 e os 50 anos. Mesmo em idade pediátrica, as síndromes funcionais têm um elevado impacto. Em crianças e adolescentes da região Mediterrânica, a SII representa cerca de um quinto dos casos de distúrbios funcionais, sobretudo após os 10 anos. Também nesta população, o género mais afetado parece ser o feminino, sendo esta diferença estatisticamente significativa apenas em idades superiores.

A sobreposição entre as diferentes patologias que compõem as DGIF é uma realidade, estando descrita uma forte associação entre a SII e a dispepsia funcional (DF). Esta associação é particularmente marcada entre a SII com predomínio de obstipação e a DF com sintomas de distensão abdominal. Os doentes que apresentam mais do que uma DGIF para além da SII têm tendência a apresentar formas mais graves e refratárias da doença.

A associação da SII com patologias gastrointestinais orgânicas pode ser um desafio diagnóstico e terapêutico. Em relação à doença inflamatória intestinal (DII), os sintomas de SII ocorrem em cerca de 31% dos doentes com colite ulcerosa e 41% dos doentes com doença de Crohn. Mesmo os doentes com DII em remissão

parecem apresentar com mais frequência sintomas de SII do que os que não apresentam a doença. A evidência da associação da SII com outras doenças gastrointestinais, como a doença de refluxo gastroesofágico ou a colite microscópica é controversa.

Independentemente de algum viés de seleção que possa coexistir (com inclusão de doentes abordados em centros terciários na maioria dos estudos), a SII está também associada a outras patologias extra-intestinais, destacando-se a ansiedade, a depressão e a fibromialgia.



Bibliografía

1. Brian E. Lacy, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150:1393–1407.
2. Everhart JE, Renault PF. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology*. 1991;100(4):998–1005.
3. Quigley E, et al. (2016). World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(9), pp.704-713.
4. Sperber AD, et al. (2017). The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut*. 2017; 66(6):1075-1082.
5. Van den Houte K, et al. Prevalence and impact of self-reported irritable bowel symptoms in the general population. *United European Gastroenterol J*. 2019; 7(2):307-315.
6. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):991-1000.
7. Scarpato E, et al. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents in the Mediterranean Region of Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16(6):870-876.
8. Ford AC, Marwaha A, Lim A, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8: 401-9.
9. Choi YJ, Kim N, Yoon H, et al. Overlap between irritable bowel syndrome and functional dyspepsia including subtype analyses. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32:1553-61.
10. Whitehead WE, Palsson OS, Levy RR, et al. Comorbidity in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:2767–2776.
11. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107:1474-82.
12. de Bortoli N, et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol*. 2018; 31:639-648.
13. Kamp EJ, et al. Irritable Bowel Syndrome and Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(5):659-68.
14. Drossman DA. Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome? *Am J Med*. 1999; 107:41S–50S.
15. Riedl A, Schmidtman M, Stengel A, et al. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: A systematic analysis. *J Psychosom Res*. 2008; 64:573-82.



Capítulo

2.

Fisiopatologia



Introdução

A fisiopatologia da SII é provavelmente multifatorial, incluindo distúrbios da barreira gastrointestinal, infeções entéricas prévias, inflamação entérica, intolerância alimentar, alteração na microbiota intestinal, hipersensibilidade visceral, dismotilidade e desregulação do eixo cérebro-intestino.

Barreira Gastrointestinal

O epitélio intestinal é um ambiente complexo que serve como barreira contra agentes luminiais, microbiota e patógenos invasores, e ainda, como uma plataforma que permite a absorção e secreção, sendo ambas essenciais para a aquisição de nutrientes e a manutenção da homeostasia. As alterações do transporte iónico no epitélio intestinal podem ter consequências drásticas na fisiologia e função gastrointestinal. Estas alterações permitem explicar alguns dos sintomas associados à SII, mas também, de muitas outras doenças gastrointestinais. Um desequilíbrio iónico pode resultar tanto em fenótipos de diarreia como de obstipação, devido aos seus efeitos na função secretória intestinal, podendo, ainda, causar hipersensibilidade visceral e hiperalgesia.

Assim, doentes com SII com predomínio de diarreia apresentam determinadas alterações microscópicas na barreira gastrointestinal tais como: distância apical intercelular aumentada com uma grande porção de junções intercelulares dilatadas, indiciando uma diminuição da integridade da mucosa. Evidenciam, ainda, exfoliação das microvilosidades, vesículas



extracelulares e, ainda, células epiteliais necróticas (vacuolização e edema do citoplasma). Um estudo por Zhao et al demonstrou uma associação significativa entre os hábitos intestinais, frequência de dor abdominal e o aumento da permeabilidade intestinal.

Além disso, um número considerável de proteases e de inibidores de protease estão presentes no lúmen e na mucosa intestinal. Estas proteases desempenham um papel importante na manutenção da homeostase fisiológica e nos mecanismos de defesa do hospedeiro durante a infeção e inflamação. Estudos mostram que estas proteases intestinais interferem na disbiose e parecem desempenhar um papel importante na fisiopatologia da SII. Uma porção significativa destes doentes apresentam atividade proteolítica aumentada que se associa, tanto in vivo como in vitro, à disfunção da barreira gastrointestinal e maior gravidade da sintomatologia. Este aumento de atividade proteolítica é mais comum em doentes com SII com predomínio de diarreia (40%) do que em doentes com SII com predomínio de obstipação (15%).

Por último, sabe-se que, entre outros fatores, como a inflamação ou suscetibilidade genética, também o aumento da permeabilidade intestinal contribui para a fisiopatologia da SII, havendo uma correlação direta entre esta disfunção da barreira intestinal e a frequência das dejeções. Georgios Katinios et al., demonstraram que doentes com esta síndrome apresentam maiores números de mastócitos e eosinófilos na mucosa cólica, podendo, estas células, contribuir para o aumento da permeabilidade intestinal observada.

Infeção gastrointestinal

A entidade de SII pós-Infeção está bem definida. Existe um risco aumentado de desenvolvimento de SII em doentes com

gastroenterite, cerca de 4 vezes superior em relação a doentes que não tiveram gastroenterite. De um modo geral, parece ocorrer em cerca de 10% dos doentes que desenvolveram um quadro infeccioso gastrointestinal, mas chegam a ser referidas taxas de 35 a 45%.

Além do dano evidente na mucosa intestinal, a infeção do tubo digestivo tem como consequência a alteração da flora comensal que normalmente inibe a colonização por patogénios. A SII pode surgir devido a um agravamento de uma disbiose previamente existente ou a uma incapacidade de restituição da microbiota original. São ainda sugeridas outras alterações como o aumento da inflamação e da permeabilidade intestinal após a infeção, bem como alteração da sensibilidade visceral.

Outro aspeto a evidenciar um contributo infeccioso na fisiopatologia da SII é a identificação, em alguns estudos, de maior prevalência de sobrecrecimento bacteriano do intestino delgado (SIBO) em doentes com SII. Foi objetivada uma maior produção de gás, por testes funcionais, em doentes com SII comparado com controlos. De facto, parece, haver uma associação entre o tipo de gás e a sintomatologia, verificando-se maior produção de metano em doentes obstipados e maior produção de hidrogénio naqueles com predomínio de diarreia. No entanto, o papel do SIBO na fisiopatologia da SII não está completamente definido, com vários estudos a alertarem para o facto de o teste diagnóstico utilizado (teste respiratório de hidrogénio) apresentar uma elevada taxa de falsos positivos, bem como alguns estudos em que a prevalência de SIBO na SII foi semelhante a controlos.

Finalmente, a melhoria sintomática com a antibioterapia evidenciada em ensaios clínicos reforça a eventual componente infecciosa da SII. A Rifaximina é o antibiótico mais estudado, tendo revelado uma superioridade pequena, mas significativa, em relação ao placebo no tratamento de SII sem obstipação.



Inflamação

Apesar da doença inflamatória intestinal (DII) constituir o principal diagnóstico diferencial e, inicialmente, se ter estabelecido a dicotomia inflamação (DII) vs. ausência de inflamação (SII) na definição do diagnóstico, tem-se verificado um reconhecimento crescente da importância da inflamação de baixo grau na SII.

Há evidência de aumento de células inflamatórias na lâmina própria intestinal de doentes com SII, relativamente a controlos, nomeadamente mastócitos e linfócitos T ativados. A desgranulação dos mastócitos parece estar envolvida na hipersensibilidade visceral, tendo-se identificado uma correlação entre os sintomas e a proximidade dos mastócitos às terminações nervosas. Além disso, foi, ainda, proposto o seu papel no aumento da permeabilidade intestinal.

A nível sistémico, também foi identificada uma maior ativação do sistema imune. Num subgrupo de doentes, observou-se uma elevada quantidade de linfócitos T CD8+ em circulação. Objetivou-se, ainda, um nível aumentado de citocinas pro-inflamatórias circulantes, nomeadamente IL-1 β , TNF- α e IL-6.

De realçar, ainda, a elevada prevalência de SII em doentes com DII quiescente, constituindo mais uma evidência a suportar a hipótese de persistência de inflamação de baixo grau como mecanismo fisiopatológico a condicionar estes sintomas.

Naturalmente, a componente imune/inflamatória não explica o processo fisiopatológico para todos os doentes, como é deduzido pelo facto de se ter identificado aumento das células inflamatórias na mucosa intestinal em apenas 50% dos doentes com SII ou outros estudos onde não se verificaram diferenças entre os mastócitos colo-retais ou citocinas pro-inflamatórias nas biópsias cólicas, entre doentes com SII e indivíduos saudáveis.

Alergia/Intolerância alimentar

Embora não haja reprodutibilidade em estudos duplamente cegos, alguns alimentos parecem estar implicados no aparecimento de sintomas na SII, havendo muitos doentes a reportar determinados desencadeantes alimentares.

Os mecanismos pelos quais a alimentação influencia os sintomas da SII incluem a fermentação de carboidratos de cadeia curta por bactérias entéricas, alergias alimentares, sensibilidade alimentar não imune, alterações na permeabilidade da barreira e motilidade intestinal, bem como alterações nas hormonas e microbiota intestinal.

Aproximadamente, dois terços dos doentes com SII têm pelo menos uma intolerância alimentar. No geral, 60% dos doentes descrevem agravamento dos sintomas após ingestão alimentar, com cerca de 28% a revelar este agravamento nos 15 minutos após a alimentação e 93% nas primeiras 3 horas. Os fatores de risco para a existência de desencadeantes alimentares são o sexo feminino, somatização e, ainda, a presença de scores de gravidade elevados.

Assim, oligossacarídeos fermentáveis, monossacarídeos, dissacarídeos e poliois (FODMAPs), presentes em frutas, legumes, alimentos com lactose e adoçantes artificiais, bem como dietas ricas em fibras insolúveis, parecem exacerbar os sintomas em determinados doentes devido à fermentação e aos seus efeitos osmóticos, levando a um aumento de gás e água a nível intestinal e consequentemente a distensão abdominal.

Uma proporção de doentes com SII que não apresentam marcadores genéticos, serológicos ou alterações da mucosa compatíveis com doença celíaca, apresentam melhoria dos seus sintomas após a restrição de alimentos ricos em glúten. Este subgrupo de doentes é, frequentemente, rotulado como tendo

sensibilidade não celíaca ao glúten. Estudos mostram que a permeabilidade da mucosa, medida pela excreção de lactulose e manitol, é maior em doentes com dietas ricas em glúten.

Contudo, não está ainda claro se é o glúten ou os frutanos e os galactanos, presentes no trigo, os responsáveis pela exacerbação dos sintomas.

Microbiota intestinal

A microbiota define-se como o conjunto de microorganismos que habitam o corpo humano, sendo o seu número assinalável, na ordem de 10 células. O conjunto dos genes destes microorganismos, para cada indivíduo, constituem o seu microbioma. O tubo digestivo contém uma parte importante destes agentes, com diferentes composições de acordo com a localização. Estabelece-se uma relação de simbiose entre a microbiota e o indivíduo, através da influência de fatores ambientais e do sistema imune do hospedeiro na microbiota, que, por sua vez, interfere na imunidade e restantes sistemas fisiológicos do indivíduo.

Foram propostos vários mecanismos através dos quais a alteração da microbiota contribui para a patogénese na SII. A influência na expressão e função de proteínas da barreira epitelial provoca alteração da permeabilidade intestinal, com as consequências daí decorrentes. Adicionalmente, a microbiota condiciona a resposta imune do hospedeiro, tanto local como sistémica. Finalmente, existe ainda uma interação entre a microbiota e a função do sistema nervoso central e entérico.

A evidência parece apontar para um desequilíbrio da microbiota nos doentes com SII, mas os desenhos dos estudos são heterogéneos e os seus resultados por vezes díspares.



Numa revisão sistemática, concluiu-se que a família Enterobacteriaceae (filo Proteobacteria), a família Lactobacillaceae e o género Bacteroides estavam aumentados nos doentes com SII e Clostridiales I não cultivadas, género Faecalibacterium e género Bifidobacterium se encontravam diminuídos. Um ponto importante ainda a esclarecer é se esta disbiose constitui uma causa ou consequência da SII.

Por último, a observação de melhoria sintomática através de várias intervenções associadas à microbiota reforça a sua importância na fisiopatologia desta doença. A dieta parece ter alguma influência na microbiota e a dieta pobre em substâncias fermentáveis (FODMAPs) tem sido útil no controlo sintomático da SII em alguns doentes. Como já referido anteriormente, a Rifaximina mostrou ser eficaz na melhoria sintomática em doentes com SII, que também poderá dever-se ao seu efeito na microbiota. Além disso, os probióticos, de um modo mais direto, também objetivam a alteração favorável da microbiota e existe alguma evidência, ainda que pouco robusta, que têm benefício em determinados doentes.

Dismotilidade

A resposta cólica à alimentação, também conhecida como reflexo gastro-cólico, resulta num aumento do tónus cólico e dos seus movimentos de contração momentos após uma refeição. Os mecanismos que medeiam esta resposta incluem vias colinérgicas, bem como mediadores tais como a serotonina, gastrina, prostaglandina E1 e a colecistoquinina.

As alterações da motilidade intestinal, como contrações de propagação prolongadas e de alta amplitude, são mais comuns em doentes com SII do que em indivíduos saudáveis, particularmente após as refeições ou quando se encontram sob situações de stress.

Embora ainda não haja uma alteração de motilidade que permita explicar, consistentemente, os sintomas de todos os doentes, sabe-se que os doentes com SII com predomínio de diarreia apresentam um trânsito intestinal mais rápido enquanto que doentes com SII com predomínio de obstipação apresentam trânsito intestinal normal ou mais lento, comparativamente a indivíduos saudáveis.

Um estudo japonês, baseado em achados endoscópicos, demonstrou que a alteração de motilidade cólica mais frequente em doentes com SII com predomínio de diarreia foi o peristaltismo excessivo, enquanto que nos doentes com SII com predomínio de obstipação, existiam movimentos segmentares causados por uma combinação de anéis de retração e distensão luminal. Adicionalmente, demonstrou que as alterações morfológicas do cólon são mais frequentes em doentes com SII, nomeadamente a má rotação do cólon sigmóide e descendente, com mais angulações fixas e alongamento do cólon, e colonoscopia, consequentemente, mais difícil e demorada, provocando nestes doentes os mesmos sintomas do seu dia-a-dia.

Hipersensibilidade intestinal

A alteração da sensibilidade intestinal é um dos mecanismos propostos para explicar a dor abdominal recorrente definida como sintoma central na SII. Em paralelo com as alterações da motilidade, as alterações da função sensitiva, em particular, a hipersensibilidade intestinal, parecem ter um papel central na fisiopatologia da SII. Múltiplos estudos demonstraram a existência de hipersensibilidade visceral em diferentes segmentos do tubo digestivo na SII. A avaliação da sensibilidade à distensão retal mostrou ser um bom marcador de SII, particularmente nos doentes com predomínio de diarreia. Ainda



não é claro se a disfunção do processamento da informação sensitiva ocorre a nível do sistema nervoso entérico (SNE), dos neurónios dos cornos laterais da medula espinhal, a nível cerebral ou em vários destes níveis. Num subgrupo de doentes com SII a ativação de mastócitos da mucosa com libertação de triptase e histamina parece estar implicada na hipersensibilidade visceral observada nestes doentes, o que traduz um potencial alvo terapêutico. Fármacos psicotrópicos (p. ex. antidepressivos tricíclicos) parecem atuar nos sintomas da SII pela modulação da função sensitiva visceral.

Eixo cérebro-intestino

Existe evidência crescente de uma comunicação bidirecional constante entre o cérebro e o intestino. Esta é mediada por comunicações nervosas, com particular relevância do nervo vago que transporta grande parte das aferências viscerais, e por mediadores sistémicos, com destaque para o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e a regulação dos níveis séricos de cortisol importantes na resposta ao stress. Nos doentes com SII parece haver uma hiperestimulação de circuitos cerebrais relacionados com emoções e modulação da dor o que se traduz numa disfunção do processamento central dos estímulos aferentes viscerais. Os mecanismos que conduzem a esta alteração funcional cerebral não são totalmente compreendidos, contudo, uma resposta anormal ao stress, distúrbios psiquiátricos, especialmente o trauma psicológico na infância precoce, e a inflamação sistémica mínima podem contribuir para esta disfunção em indivíduos suscetíveis.

Alteração do metabolismo da serotonina

A serotonina é um neurotransmissor importante no cérebro e no SNE. No sistema digestivo regula as funções motora, sensitiva e a



secreção entérica. Vários estudos reportaram aumento de células enterodromafins intestinais com marcação para serotonina e níveis séricos de serotonina aumentados em doentes com SII com predomínio de diarreia, assim como níveis séricos diminuídos em doentes com predomínio de obstipação. Por outro lado, terapêuticas dirigidas a recetores de serotonina demonstraram eficácia na melhoria de sintomas na SII o que suporta a hipótese de um papel da serotonina na fisiopatologia desta doença.

Patologia psiquiátrica

A coexistência de patologias psiquiátricas, em particular ansiedade e depressão, é muito frequente em indivíduos com SII. Foi reportada uma prevalência de perturbação de ansiedade de 30-50% e de depressão de até 30% nestes doentes. Adicionalmente, sabe-se que fatores psicológicos e, em particular, o stress crónico podem afetar as funções sensitiva e motora viscerais e alterar a permeabilidade da barreira intestinal. A relação entre as psicopatologias e a SII é complexa e alvo de extensa investigação, não sendo clara a causalidade entre elas. Por um lado, os sintomas da SII podem exacerbar os sintomas de ansiedade, depressão e somatização, por outro, os distúrbios psiquiátricos podem condicionar alterações na permeabilidade intestinal, na microbiota e no sistema imune, potenciando o desenvolvimento de sintomas gastrointestinais. Um estudo revelou que em cerca de metade dos doentes é feito o diagnóstico do distúrbio gastrointestinal funcional antes do diagnóstico do distúrbio psiquiátrico. A sobreposição da SII com perturbações do humor está associada a pior prognóstico, com pior resposta aos tratamentos e uma maior procura de cuidados de saúde.

Genética

Existe evidência da existência de fatores genéticos envolvidos na fisiopatologia da SII pela associação entre gémeos monozigóticos e pela agregação familiar. Um dos genes mais estudados é o SCN5A que codifica a subunidade do canal de sódio voltagem-dependente NaV1.5 presente nas células intersticiais de Cajal e no músculo liso entérico, importantes para a motilidade intestinal. Mutações neste gene condicionam SII com predomínio de obstipação em até 31% dos doentes afetados. Foram identificadas mutações neste gene em até 2% dos doentes com SII. A terapêutica com o antiarrítmico mexiletina demonstrou eficácia in vitro e reverteu completamente os sintomas de um paciente com SII com predomínio de obstipação. Mutações que conduzam a redução da atividade da enzima sacarase-isomaltase, importante para a absorção de dissacarídeos, podem também ter um papel nas formas familiares de SII. Múltiplos outros genes têm sido estudados como potencialmente associados com a SII, incluindo genes relacionados com a regulação do sistema imunitário, com o metabolismo de ácidos biliares e com neurotransmissores, contudo, com evidência contraditória e coortes pequenas, não tendo sido, ainda, possível estabelecer uma associação relevante.

Conclusão

Em suma, a SII consiste numa doença de fisiopatologia complexa e em desenvolvimento. Os mecanismos imunológicos e infecciosos, associados às interações neuroimunes, têm motivado o maior interesse e investigação neste campo. Aprofundar o conhecimento sobre os processos fisiopatológicos na SII é fundamental para a identificação de novos alvos terapêuticos.



Bibliografia

1. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, et al. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo-controlled trial. *BMJ*. 2009; 339: b3154.
2. Anderson JW, et al. Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev*. 2009; 67(4):188-205.
3. Barrett JS, Gearry RB, Muir JG, Irving PM, Rose R, Rosella O, et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 ;31(8):874-82.
4. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, Shepherd SJ, Irving PM, Biesiekierski JR, et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25(8):1366-73.
5. Biesiekierski JR et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(3):508-14.
6. Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, Lomer MC. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J. Hum. Nutr. Diet*. 2011;106(3):508-14.
7. Maslowski KM, et al. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol*. 2011; 12(1):5-9.
8. Slavin J. et al. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*. 2013; 22;5(4):1417-35.
9. Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013; 22;5(4):1417-35.
10. Vazquez-Roque MI, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013; 144(5):903-911.
11. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(1):67-75.
12. Tuck CJ, Muir JG, Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols: role in irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(7):819-34.
13. Brian E Lacy, William D Chey, Anthony J Lembo. New and Emerging Treatment Options for Irritable Bowel Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 11(4 Suppl 2):1-19.
14. Quigley E. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Irritable Bowel Syndrome, WGO *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(9):704-13.
15. Chey W. et al. Irritable Bowel Syndrome A Clinical Review *JAMA*. 2015; 3;313(9):949-58.
16. El-Salhy M, Gundersen D. Diet in irritable bowel syndrome. *Nutr J*. 2015; 14;14:36.
17. Peter R. Gibson, et al Food Components and Irritable Bowel Syndrome *Gastroenterology*. 2015;148(6):1158-74.
18. Nagarajan N et al. The role of fiber supplementation in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and metanalysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27(9):1002-10.



19. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. Clinical guideline [CG61]. Published date: 23 February 2008. Last updated: 04 April 2017

20. Shah S. et al. Dietary Interventions and Irritable Bowel Syndrome: A Review of the Evidence Curr Gastroenterol Rep. 2016;18(8):41.

21. Zanwar VG, et al. Symptomatic improvement with gluten restriction in irritable bowel syndrome: a prospective, randomized, double blinded placebo-controlled trial. Intest Res. 2016;14(4):343-350.

22. Rome IV - Functional Gastrointestinal Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. 4th ed. Vol. I. Raleigh, NC: The Rome Foundation. 2016

23. McKenzie YA et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). J Hum Nutr Diet. 2016;29(5):549-75.

24. McRorie JW, McKeown NM. Understanding the physics of functional fibers in the gastrointestinal tract: an evidence-based approach to resolving enduring misconceptions about insoluble and soluble fiber. J Acad Nutr Diet. 2017;117(2):251-264.

25. Barrett JS. How to institute the low-FODMAP diet. J Gastroenterol Hepatol. 2017; 32 Suppl 1:8-10.

26. Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, Louis P, Fava F, Franciosi E, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and a probiotic restores bifidobacterium species: a randomized controlled trial. Gastroenterology. 2017; 153(4):936-947.

27. Dimidi E. et al. Irritable bowel syndrome and diet: where are

we in 2018? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2017;20(6):456-463.

28. Petrut Anamaria et al. Diet in irritable bowel syndrome: What to recommend, not what to forbid to patients! World J Gastroenterol. 2017;23(21):3771-3783.

29. Michael Camilleri, Management Options for Irritable Bowel Syndrome. Mayo Clin Proc. 2018;93(12):1858-1872.

30. Makharia G. et al. Dieta e intestino. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2018

31. Werlang M. Irritable Bowel Syndrome and Dietary Interventions Gastroenterology & Hepatology. 2019;15(1):16-26.

Capítulo

3.

Modelo Biopsicossocial



Capítulo

3.

Modelo
Biopsicossocial

Autores

Júlia Sabino Amaro
Carla Oliveira

3 -

Modelo biopsicossocial - Síndrome do Intestino Irritável

Introdução

A SII é um distúrbio complexo e com elevada prevalência, de apresentação e intensidade variável, com sintomas que podem influenciar a qualidade de vida e estar associado ao absentismo ao trabalho, tal como ao elevado consumo de recursos e encargos por parte dos sistemas de saúde.

Apesar disso, nem sempre estes doentes recebem os cuidados adequados, tendo em conta a aplicação do modelo de abordagem biomédica, insuficiente para lidar com a ausência de etiologia orgânica e com fisiopatologia por esclarecer. As insuficiências que resultam deste método na abordagem desta mesma perturbação geram natural insatisfação bimodal na interação médico-doente, da qual resulta uma duvidosa ou errada perceção de estar perante uma “doença” sem “doença”

Em contrapartida, o modelo biopsicossocial permite integrar a multiplicidade de fatores predisponentes, precipitantes e perpetuantes que contribuem para o início, manutenção e tratamento desta complexa interação bidirecional de fatores biológicos, psicológicos e sociais. Neste modelo concetual as manifestações clínicas resultam de uma complexa comunicação entre o intestino e os sistemas afetivo-cognitivo e motor emocional cerebral.

Algumas experiências precoces na história de vida, tal como o trauma psicossocial, influências familiares relativamente ao comportamento da doença e estilos de vida de adaptação inadequada, podem ser determinantes na expressão clínica e na gravidade desta síndrome. Os seus efeitos resultam de complexas

interações que cursam com alterações dos sistemas biológicos, psicológicos e sociais. Por exemplo, os sintomas abdominais apresentados pelos pacientes com SII constituem apenas uma parte do entendimento completo da síndrome, talvez um “sinal de alarme” de um complexo de fatores biopsicossociais.

O envolvimento de fatores psicológicos na função digestiva tem sido relatado na prática médica desde Almy, em 1932. Considerado um dos pioneiros da investigação dos efeitos das emoções e das situações de stress nas funções gastrointestinais de indivíduos saudáveis e, posteriormente, de pacientes com SII, identificou divergências no ritmo de contração e perturbação da motilidade do cólon, diante da dor, diarreia e/ou obstipação.

Posteriormente Engel, em 1977, implementou uma teoria mais unificadora através da criação do “sistema biopsicossocial”, encarando a doença como produto da interação dos sistemas biológico, psicológicos e sociais a múltiplos níveis. O modelo biopsicossocial de doença e doença subjetiva, conforme descrito por Engel, ajudou a entender a relação bidirecional entre mente e corpo e reconciliou os conceitos dualistas que separavam “disease” e “illness”.

Outro marco determinante foi a implementação do conceito de doença funcional do trato gastrointestinal, a partir do encontro internacional de gastroenterologistas em Roma em 1988, onde foram criadas normas para o diagnóstico das perturbações gastrointestinais, conhecidas como **critérios de Roma**, que vão atualmente na IV edição.

Nos últimos anos, investigações trouxeram um novo panorama na compreensão dos processos fisiopatológicos que levam ao complexo de sintomas da SII e tornaram esses distúrbios clinicamente legítimos, culminando com uma melhoria no atendimento clínico.



Importa realçar que os distúrbios gastrointestinais resultam de interações complexas e recíprocas entre fatores biológicos, psicológicos bem como sociais, motivo pelo qual se torna preponderante a sua compreensão para obtenção de melhores resultados com o tratamento. A compreensão do modelo biopsicossocial implica, consequentemente, um melhor conhecimento sobre os mecanismos das perturbações da motilidade, da hipersensibilidade visceral e das interações cérebro-intestino.

Interação cérebro-intestino

As anormalidades fisiológicas na SII estão intimamente correlacionadas com o stress psicológico, sabendo-se que o funcionamento combinado da atividade motora, sensorial e do sistema nervoso entérico constituem fatores importantes para o desenvolvimento dos sintomas da SII.

O eixo cérebro-intestino forma um sistema integrado e bidirecional onde pensamentos, sentimentos, memórias e mesmo influências ambientais podem levar à liberação de neurotransmissores que afetam as funções sensoriais, motoras, endócrinas, autonómicas, imunológicas e inflamatórias.

A desregulação dos sistemas nervoso central e entérico pode induzir alterações na fisiologia motora ou da sensibilidade visceral, desencadeados por processos psicossociais, que por sua vez se tornam determinantes da experiência da doença.

O sofrimento psicológico é gerado por uma rede neuronal composta por estruturas cerebrais integrativas do sistema límbico, em particular sub-regiões do hipotálamo, amígdala e tálamo medial e córtex cingulado anterior, considerado o cérebro “visceral” ou “emocional”. No sistema límbico e no córtex cerebral



existem muitos locais de ligação à histamina (H1), tendo esta e os seus recetores um papel importante no processo nociceptivo do cérebro.

As alterações desencadeadas pelo stress resultam em hiperatividade, de longa duração, da hormona libertadora da corticotrofina (CRH), a partir do hipocampo. O seu efeito sobre a substância cinzenta do núcleo paraventricular do hipotálamo leva à secreção hipofisária de ACTH, o que estimula a libertação de glicocorticóides pelo córtex supra-renal. A função sensório-motora de natureza visceral na SII está exacerbada pelo efeito direto da CRH, bem como em resposta ao aumento da ACTH.

O aumento da resposta hipotálamo-hipófise-suprarrenal ao stress incrementa os níveis de glicocorticoides, o que aumenta a expressão do estado inflamatório e induz a produção de citocinas. O modelo da SII pós-infeccioso é um bom exemplo de interação entre cérebro e intestino, tendo em conta que fatores psicológicos podem explicar o início dos sintomas após resolução de uma infeção gastrointestinal aguda. Estudos prospetivos revelaram que a ansiedade e a depressão são fatores de risco significativos e independentes para esta condição.

Motilidade gastrointestinal anormal

Embora os sintomas da SII tenham focado a atenção na motilidade intestinal, nenhum padrão predominante de atividade motora emergiu como um marcador para o mesmo. No entanto, anormalidades motoras do trato gastrointestinal (GI) são detetáveis em alguns pacientes com SII. Estas anormalidades incluem o aumento da frequência e irregularidade das contrações, tempo de trânsito prolongado na SII com predomínio de obstipação e resposta motora exagerada pós libertação de colecistocinina com a ingestão de refeições na SII com predomínio

de diarreia. A relevância dessas alterações da função motora para os sintomas ainda não está estabelecida. Contudo, existem relatos de que a estimulação farmacológica da motilidade intestinal em doentes com SII reduz a retenção de gases e melhora os sintomas, sugerindo que um distúrbio da motilidade está subjacente a essa queixa em alguns doentes.

Hipersensibilidade visceral

A hipersensibilidade visceral é uma componente tão complexa como importante por estar frequentemente associada aos sintomas digestivos. Este possível aumento de sensibilidade poderá ser específico para vias aferentes viscerais, pois alguns doentes com SII apresentam limiares normais e mesmo aumentados para dor somática, embora existam dados contraditórios.

A distensão abdominal e o inchaço são manifestações muito comuns nos doentes com SII mas ainda não completamente explicadas pelos mecanismos da hipersensibilidade visceral. No inchaço há um aumento mensurável na circunferência abdominal embora não obrigatoriamente relacionado com aumento do volume de gás intestinal. Estudos comparativos, revelaram que doentes com inchaço e excesso de gás apresentaram volumes de gás no trato gastrointestinal semelhantes aos doentes assintomáticos, mas exibiam trânsito intestinal alterado. Também, não está ainda completamente esclarecido se a sensibilidade aumentada é mediada no sistema nervoso entérico, pela modulação no sistema nervoso central ou por uma combinação entre os dois. Além disso, outros fatores podem contribuir para a hiperalgesia visceral, como mediadores gastrointestinais específicos (ex: serotonina, cininas), ou o aumento da excitabilidade da medula espinal devido à ativação do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA).



Desregulação imune e inflamação intestinal

Estudos imuno-histológicos revelaram que se pode identificar alguma ativação do sistema imunológico da mucosa intestinal em alguns doentes com SII, especialmente do tipo diarreia predominante e pós-infeciosa, caracterizada por alterações específicas em determinadas células imunes e marcadores químicos. Um exemplo é o número aumentado de linfócitos que foi observado na parede do cólon e do intestino delgado. Num estudo em que foram realizadas biópsias jejunais da espessura total da parede, em 10 pacientes com SII grave, encontrou-se uma infiltração por linfócitos do plexo mioentérico em nove e degenerescência neuronal em seis deles.

Microbioma

O microbioma intestinal é composto por uma massa estimada de 1 kg de bactérias, que pode chegar a compor cerca de 50% da massa fecal, e que se caracteriza por uma complexa população de mais de 1.000 espécies de organismos com estrutura genómica bastante sofisticada. Esse ecossistema integra o mecanismo de homeostase corporal, de forma que distúrbios da microbiologia intestinal estão implicados em muitos aspetos na génese da saúde e da doença. Em indivíduos saudáveis o microbioma normal é relativamente estável e tem com o hospedeiro uma relação de simbiose.

Este equilíbrio manifesta-se vital para o funcionamento do trato digestivo, mas também, na modulação do sistema imune, na sinalização intercelular neuro-endócrina e na comunicação entre o sistema nervoso entérico e o sistema nervoso central, constituindo o denominado eixo cérebro-intestino-microbiota.

Alimentação, dieta e fatores intraluminais

O tipo de alimentação desempenha papel importante no aparecimento ou na melhoria sintomática das diversas componentes desta síndrome. É consensual que mudanças significativas da alimentação alteram o padrão da motilidade intestinal. Em alguns casos, a ingestão de determinados alimentos leva à exacerbação de sintomas. Os FODMAPs, acrónimo de “Fermentable Oligo-Di-Monosacarídes e Polyols”, englobam um grupo heterogéneo de hidratos de carbono de cadeia curta e polióis, altamente fermentáveis e de baixa absorção. A sua importância na fisiologia intestinal foi revelada pela primeira vez em 2005, num artigo de opinião de Gibson e Shepherd, onde relacionavam o estilo de vida ocidental com o uso de alimentos ricos em FODMAPs. Mais tarde, os mesmos investigadores avaliaram o impacto da dieta pobre em FODMAPs na melhoria dos sintomas digestivos de doentes sem doença celíaca, mas cuja alimentação era isenta de glúten. Uma dieta rica em FODMAPs está associada a inflamação, disfunção da barreira intestinal e hipersensibilidade visceral.

Em conclusão, só uma abordagem multifatorial, baseada no modelo biopsicossocial, que inclua fatores da vida pregressa (genética, cultura e fatores do meio ambiente - trauma, infeção e comportamentos familiares), fatores psicológicos, fatores fisiológicos que incluem distúrbios motores e aumento da sensibilidade visceral, alterações da regulação das interações do sistema nervoso central com o sistema nervoso entérico e eventos socioculturais, pode ser útil na intervenção sobre a SII. Por sua vez, esses mesmos fatores modulam a perceção dos sintomas e devem ser levados em conta na avaliação desta síndrome.

Portanto, conscientes do modelo biopsicossocial, é importante que os médicos reconheçam a importância da existência de padrões “desadaptativos” e mantenham limites claros de atendimento.



Bibliografia

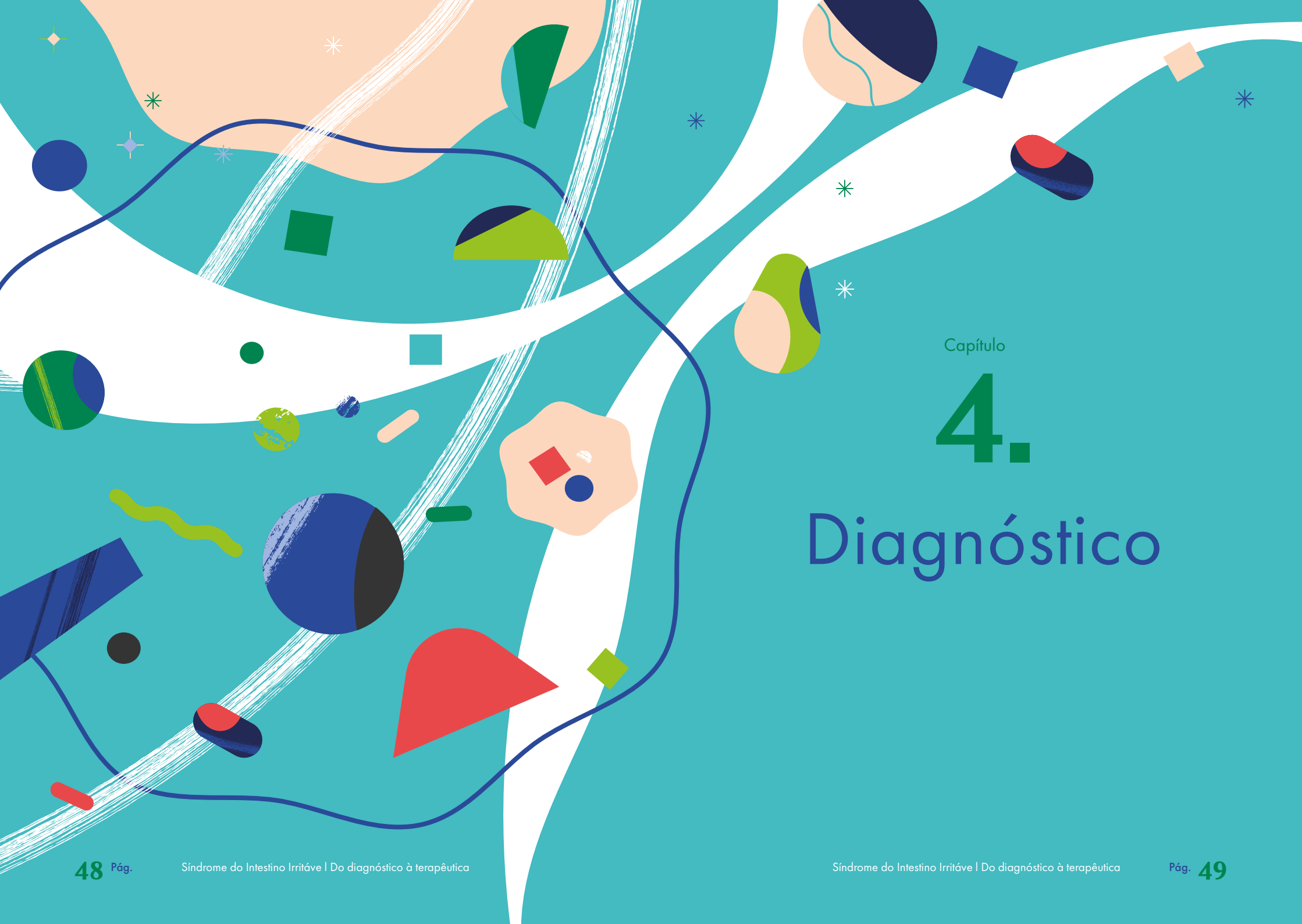
1. Drossman, D.A., Camilleri, M. e Whitehead, W.E. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002; 123:2108-2131.
2. Drossman, D.A. Presidential address: gastrointestinal illness and the biopsychosocial model. *Psychosomatic Medicine*. 1998; 60:258–267.
3. Drossman, D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006; 130:1377-1390.
4. Ribeiro, L.M., Alves, N.G., Nemer, A.S.A. Influência da resposta individual ao estresse e das comorbidades psiquiátricas na síndrome do intestino irritável. *Revista psiquiatria clínica*. 2011; 38(2):77-83.
5. Tanaka, Y., Motoyori, K. e Drossman, D.A. Biopsychosocial Model of Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motility*. 2011; 17(2):131-139.
6. Collins, S.M., Kassam, Z. e Bercik, P. The adoptivetransfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications. *Current Opinion Microbiology*. 2013; 16(3):240-245.
7. Dinan, T.G., Cryan, J.F. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil*. 2013; 25(9):713-719.
8. Drossman, D.A. (2016). Functional gastrointestinal disorders – history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; 150:1262–1279.
9. Oudenhove, L.V., Rona, L.L. e Drossman, D.A. Biopsychosocial

Aspects of functional Gastrointestinal disorders: how central and environmental process contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150(6):1355-1367.

10. Mearin, F., Lacy, B.E., Chang, L. et. al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150:1393-1407.

11. Schmulson, M.J., Drossman, D.A. What Is New in Rome IV. *Journal Neurogastroenterology and Motility*. 2017; 23(2):151-63.

12. Wald, A., Talley, N.J. Treatment of irritable bowel syndrome in adults. *UpToDate*. 2019



Capítulo

4.

Diagnóstico



Introdução

O diagnóstico da SII requer uma abordagem ponderada, com exames complementares de diagnóstico limitados. Uma vez cumpridos os critérios de diagnóstico de SII e, na ausência de sinais de alarme, a necessidade de exames complementares de diagnóstico é mínima para que seja feito um diagnóstico positivo de SII. Assim, o diagnóstico assenta em três aspetos chave: história clínica completa, exame objetivo detalhado e mínimo recurso a exames complementares.

1. Manifestações clínicas

A SII manifesta-se clinicamente por dor abdominal e alteração dos hábitos intestinais.

A dor abdominal é habitualmente descrita como sensação tipo espasmo de intensidade variável e exacerbações periódicas, podendo ocorrer em qualquer parte do abdómen, embora seja mais frequente nos quadrantes inferiores. Fatores psicológicos e as refeições estão entre as possíveis causas de exacerbação sintomática. A defecação correlaciona-se com a dor abdominal, contribuindo para a sua melhoria ou agravamento. A distensão abdominal (ou sensação de distensão), flatulência e eructação são sintomas acompanhantes frequentes.

A alteração dos hábitos intestinais inclui diarreia, obstipação, alternância entre diarreia e obstipação e trânsito normal alternado com diarreia e/ou obstipação. A Bristol Stool Form Scale (BSFS) (Figura 1) deve ser utilizada para registo da consistência fecal uma

vez que esta apresenta uma melhor correlação com o trânsito intestinal do que a frequência de dejeções. Os tipos 6 e 7 associam-se à presença de diarreia e os tipos 1 e 2 à presença de obstipação. A sua aplicação com vista à classificação do subtipo de SII, exige o registo de hábitos intestinais por um período de 14 dias, sem toma de fármacos antidiarreicos ou laxantes. A SII é classificada de acordo com o padrão intestinal predominante em quatro subtipos: SII com predomínio de diarreia (SII-D), SII com predomínio de obstipação (SII-O), SII misto (SII-M) e SII não classificada (SII-NC) (Figura 2). O esforço defecatório excessivo, sensação de evacuação incompleta, urgência defecatória e a presença de muco nas fezes são manifestações comuns, mas inespecíficas de SII e podem preceder a defecação. De salientar que os movimentos intestinais são geralmente diurnos e frequentemente ocorrem de manhã ou após as refeições. Por outro lado, diarreia de grande volume, fezes com sangue, predomínio noturno da diarreia e fezes gordurosas não estão associados à SII.

Existem patologias gastrointestinais como a doença do refluxo gastroesofágico, dispepsia funcional, dor torácica não cardíaca ou extra-gastrointestinais como a fibromialgia, síndrome da fadiga crónica, enxaqueca, cistite intersticial, dispareunia e distúrbios psiquiátricos incluindo depressão major, ansiedade e somatização que se associam à SII. A sua presença é frequente e corrobora o diagnóstico de SII.

Por outro lado, a presença de alguns achados clínicos requer avaliação minuciosa pela maior probabilidade de doença orgânica subjacente. Assim, constituem sintomas e/ou sinais de alarme: perda ponderal não intencional (superior a 10% em 3 meses), hemorragia digestiva baixa não causada por fissuras ou patologia hemorroidária (confirmadas), febre, sintomas noturnos, história familiar de cancro colorretal, doença celíaca ou doença inflamatória intestinal (DII) (Figura 3).

2. Diagnóstico

O diagnóstico de SII requer o preenchimento dos critérios clínicos de Roma IV, avaliação complementar mínima e exclusão de doença orgânica.

2.1. Critérios de diagnóstico Roma IV

A definição de SII implica a presença de dor abdominal com periodicidade mínima de uma vez por semana, nos três meses que antecedem o diagnóstico associada a pelo menos dois dos seguintes critérios: relacionada com a defecação (alívio ou exacerbação), alteração na frequência de dejeções, alteração de forma das fezes. O início dos sintomas deve, obrigatoriamente, preceder o diagnóstico em 6 meses (Figura 4).

A evidência sugere que em doentes sem sintomas e/ou sinais de alarme, o diagnóstico pode ser efetuado com elevada acuidade através destes critérios clínicos. Os fatores de alarme aumentam o valor preditivo negativo da avaliação baseada em sintomas pelo que a sua presença exige investigação complementar.

2.2. Subtipos de SII

A SII divide-se em quatro subtipos de acordo com o padrão intestinal predominante. Na SII-D mais de 25% das dejeções são do tipo 6 ou 7 da BSFS e menos de 25% do tipo 1 ou 2.

Na SII-O mais de 25% das dejeções são do tipo 1 ou 2 da BSFS e menos de 25% do tipo 6 e 7. No SII-M mais de 25% das dejeções são do tipo 1 ou 2 da BSFS e mais de 25% do tipo 6 ou 7. A avaliação deste subtipo deve ser particularmente minuciosa, com vista à exclusão de intervenção farmacológica a justificar a alternância do padrão intestinal.

A SII-NC aplica-se aos doentes que preenchem critérios de SII, sem padrão intestinal categorizado nos subtipos anteriores. É o subtipo menos comum e a dificuldade em subclassificar estes indivíduos resulta frequentemente de alterações da dieta ou da toma de fármacos que afetam o padrão intestinal.

Ao longo do tempo pode verificar-se mudança do subtipo de SII em relação com a história natural da doença e/ou com a resposta à terapêutica instituída.

3. Avaliação inicial

3.1. História clínica e exame objetivo

O diagnóstico da SII inicia-se com a colheita de uma história clínica detalhada, com pesquisa dos sintomas cardinais e sua caracterização com particular atenção para os sugestivos de patologia orgânica. A idade do início dos sintomas é um aspeto importante. Estima-se que cerca de metade dos doentes com SII iniciem a sintomatologia antes dos 35 anos e que a probabilidade de diagnóstico de SII em doentes com idade igual ou superior a 50 anos seja menor, justificando estudo complementar.

Deve ser identificada a alteração dos hábitos intestinais predominante (obstipação, diarreia, alternância diarreia/obstipação, trânsito normal alternado com diarreia e/ou obstipação) bem como a sua associação temporal com os episódios de dor abdominal. A BSFS deve ser usada para caracterizar a consistência das fezes. Adicionalmente é importante questionar se existem fatores precipitantes de sintomatologia e sintomas extraintestinais associados. Deve ser feito um questionário alimentar, com especial ênfase na ingestão de produtos lácteos, açúcares, cafeína, fruta, vegetais, refrigerantes açucarados e consumo de pastilha elástica uma vez que podem mimetizar ou exacerbar sintomas de SII.

Os antecedentes pessoais médicos e cirúrgicos devem ser investigados. A medicação habitual deve ser revista de modo a identificar potenciais fármacos responsáveis pela sintomatologia do doente. Os antecedentes patológicos familiares devem ser apurados com particular enfoque na DII, cancro colorretal e doença celíaca. Deve ser investigada a presença de sintomatologia compatível com gastroenterite aguda previamente ao início dos sintomas, reportada num importante subgrupo de doentes. A história psicossocial deve também ser indagada. Os doentes com SII-O relatam frequentemente evicção da atividade sexual, dificuldades de concentração e incapacidade em atingir o seu potencial pleno, enquanto que, os doentes com SII-D são mais propensos a evitar atividades fora de casa.

O exame objetivo deve ser efetuado em todos os doentes com suspeita de SII. A sua execução tranquiliza o doente e permite a exclusão de sinais de alarme (Figura 6). O exame físico nos doentes com SII é, frequentemente normal embora alguns doentes possam apresentar desconforto abdominal à palpação. A presença de ascite, organomegalias ou massas abdominais justificam estudo complementar. Um exame anorretal é mandatório e permite avaliar a presença de sangue e massas, o tónus anorretal em repouso e contração voluntária, bem como potencial identificação de dissinergia defecatória.

3.2. Diagnósticos diferenciais

O espectro de diagnósticos diferenciais na SII é vasto. Para a SII-D inclui outras causas de diarreia crónica, como a doença celíaca, a colite microscópica, a síndrome de sobre crescimento bacteriano no intestino delgado, a DII, infeções gastrointestinais, particularmente parasitárias, a má absorção de hidratos de carbono, a má absorção de ácidos biliares e o cancro colorretal.

Para SII-O o diagnóstico diferencial inclui cancro colorretal, alterações metabólicas, dissinergia defecatória e trânsito intestinal lento. Alguns destes diagnósticos podem ser excluídos durante a avaliação clínica, enquanto outros requerem investigação adicional.

3.3. Estudo laboratorial

Não existe nenhum meio complementar de diagnóstico que faça o diagnóstico definitivo de SII. O propósito principal do estudo laboratorial é excluir alternativas diagnósticas. Na Figura 7, estão descritos, resumidamente, os estudos a solicitar por subtipo de SII.

A todos os doentes, independentemente do subtipo, deve ser solicitado um hemograma completo. A presença de anemia ou leucocitose deve alertar para diagnósticos alternativos e incitar investigação adicional.

Os sintomas de doença celíaca, frequentemente, sobrepõem-se aos de SII e, adicionalmente, os dados disponíveis na literatura, sugerem que os doentes com SII têm risco aumentado de doença celíaca. Por outro lado, estudos de custo-efetividade demonstraram que a serologia da doença celíaca em doentes com SII é custo efetiva quando a prevalência da doença celíaca é maior ou igual a 1%, o que se verifica em estudos observacionais conduzidos na Europa. Apoiados nestes dados e conhecendo as potenciais consequências a longo prazo da omissão diagnóstica de doença celíaca, recomenda-se que a serologia para doença celíaca deva ser solicitada em doentes com diarreia crónica. O doseamento do autoanticorpo antitransglutaminase tecidual (tTG) IgA, nos doentes sem deficiência de IgA, é uma estratégia eficaz com elevada sensibilidade e especificidade. No caso de deficiência de IgA e doseamento de IgA-tTG negativo, deve ser

efetuado um doseamento de IgG-tTG ou de anticorpo contra os peptídeos de gliadina deamidados IgG. Esta pesquisa deve ser efetuada apenas uma vez e se negativa os doentes não necessitam de realizar uma dieta isenta de glúten. A endoscopia digestiva alta com biópsias duodenais só deve ser solicitada se a serologia para doença celíaca for positiva ou em caso de alta suspeição clínica apesar de serologia negativa.

Relativamente aos biomarcadores de inflamação como é o caso da proteína C-reativa (PCR) e da calprotectina fecal (CF) a evidência que existe é de muita baixa qualidade no estabelecimento do diagnóstico de SII. O papel principal da PCR é a identificação de doenças inflamatórias como o caso da DII nos doentes com sintomas de SII. No entanto, o seu desempenho neste contexto é insuficiente para ser clinicamente útil. Por exemplo, um doente com uma PCR de $\leq 0,5$ mg/dL tem um risco $\leq 1\%$ de ter DII pelo que seria de esperar que a PCR tivesse um bom valor preditivo negativo. No entanto, dado que o risco basal de DII na população geral com sintomas é também $\leq 1\%$, o valor adicional da PCR nos doentes com SII não é claro uma vez que o risco de DII neste grupo de doentes é apenas ligeiramente mais elevado que na população geral. No que se refere à CF, indivíduos com um valor < 40 $\mu\text{g/g}$ têm uma probabilidade $< 1\%$ de DII, mas valores de CF entre 50 a 250 $\mu\text{g/g}$ são ambíguos. Pelo exposto, existem autores que defendem que a PCR e a CF devem ser apenas solicitadas quando há uma suspeição clínica de DII. No entanto as recomendações de Roma IV – Funcional Gastrointestinal Disorders e da Associação Americana de Gastrenterologia (AGA), defendem a sua requisição nos subtipos SII-D e SII-M devendo-se optar pela CF, se disponível. Os autores defendem que a baixa qualidade da evidência que suporta o seu uso é suplantada pela pequena probabilidade de que um resultado positivo incite investigação adicional e leve ao diagnóstico precoce de DII. Dada a ambiguidade de valores de CF ligeiramente elevados e perante um doente com baixa suspeita

clínica de DII, é recomendada a repetição dos biomarcadores antes de realizar uma colonoscopia (na ausência de outra indicação para a sua realização).

Nos indivíduos com diarreia crónica, deverá ser ponderada a exclusão de Giardíase através da pesquisa do antígeno ou reação em cadeia da polimerase fecais uma vez que estes testes têm uma sensibilidade e especificidade maior que 95%. Esta é a infeção parasitária mais comum nos Estados Unidos da América e como o seu tratamento é relativamente simples, a sua pesquisa neste contexto acarreta risco limitados para o doente e é recomendada pela AGA. Em Portugal, apesar da escassez de estudos, a evidência aponta para uma elevada frequência de Giardia, que varia de 4 a 28%, afetando principalmente a população infantil. Assim, a sua pesquisa é justificada. O restante estudo parasitológico das fezes poderá ser útil principalmente se contexto epidemiológico apropriado (viagens recentes para áreas endémicas), o que justifica a recomendação emitida pela AGA contra a sua pesquisa sistemática.

Não está indicada a realização de estudo da função tiroideia em todos os doentes, mas apenas quando clinicamente justificável. Também não está indicada a realização de testes de alergias alimentares em doentes com SII uma vez que a sua ocorrência é rara e a evidência que suporta a eficácia da evicção dos alimentos identificados por meio destes testes é muito limitada. No entanto, os desencadeantes alimentares são comuns e incluem carboidratos não completamente absorvíveis (produtos lácteos, feijão/lentilhas, maçã e farinha), alimentos ricos em aminas biogénicas (vinho/cerveja, salame e queijo), alimentos que libertam histamina (leite, vinho/cerveja e porco) e alimentos fritos e ricos em gordura. Estes alimentos, quando identificados como desencadeantes, poderão ser evitados.

3.4. Outros exames complementares

A má absorção de ácidos biliares pode cursar com diarreia crónica aquosa e deve ser considerada, principalmente se o contexto clínico assim o sugerir. No entanto a disponibilidade de meios complementares para o seu estudo é limitada (por exemplo a cintigrafia com SeHCAT (tauroselcholic [75 selenium] acid) pelo que perante a suspeita, considera-se um diagnóstico positivo na resposta a tratamento empírico com quelantes dos ácidos biliares.

Não está recomendada a realização sistemática de teste respiratório de hidrogénio e metano com lactose ou glicose para a investigação, respetivamente, de má absorção/intolerância à lactose ou sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado. O seu uso poderá justificar-se em casos selecionados de elevada suspeição clínica.

Segundo recomendações nacionais, a realização de rastreio do cancro colorretal está indicada em doentes com idade igual ou superior a 50 anos, independentemente da presença ou ausência de sinais de alarme. No entanto, segundo recomendações Canadianas recentes, nos doentes com SII com < 50 anos, mesmo na presença de fatores de alarme, a colonoscopia não deve ser efetuada por rotina. Esta estratégia justifica-se pela baixa probabilidade de CCR nos indivíduos < 50 anos, com o conhecimento de SII não ser um fator de risco para CCR e pela baixa acuidade dos fatores de alarme em prever o CCR em doentes não selecionados. Uma revisão sistemática mostrou que os únicos dois sintomas com especificidade suficiente para prever CCR são a presença de massa abdominal (97%, 95% IC 96-98%) e perda de sangue vermelho escuro (96%, 95% IC 93-98%) (18). Por fim, os dados disponíveis não suportam o conceito de que os doentes fiquem tranquilizados com uma colonoscopia normal. No entanto, a decisão clínica é importante, e a colonoscopia assume um papel preponderante em indicações específicas, como em

casos de alta suspeição clínica de DII, colite microscópica ou em doentes com uma combinação de fatores de alarme.

No caso de SII-O aconselha-se a realização de radiografia do abdómen para avaliar a acumulação fecal. Nos doentes com SII-O refratários às medidas dietéticas e laxantes osmóticos, aconselha-se a realização de manometria anorretal com teste de expulsão do balão e, em casos selecionados, complementada por exames de imagem anorretais (por exemplo defecografia por RM), para exclusão de dissinergia defecatória.

3.5. Avaliação adicional baseada na presença de sinais de alarme

A decisão de solicitar exames adicionais depende da presença de fatores de alarme que estão explicitados na Figura 3 e aos quais se adicionam alterações laboratoriais como anemia ferropénica, PCR e CF elevadas. Embora a presença destas resultados identifiquem doentes com maior probabilidade de ter uma doença orgânica, a maioria terá uma avaliação negativa. Os exames adicionais a efetuar dependerão da apresentação clínica e geralmente incluem avaliação endoscópica e outros exames de acordo com a suspeição clínica. Além da presença de fatores de alarme, a diarreia persistente refratária ao tratamento empírico é uma indicação para a realização de colonoscopia com biópsias dos diferentes segmentos do cólon para exclusão de colite microscópica na ausência de alterações endoscópicas.

4. Curso da doença

A SII é um distúrbio funcional crónico e recorrente com variabilidade na intensidade dos sintomas. Uma revisão

sistemática que incluiu estudos com um seguimento a longo prazo, mostrou que 2-5% dos doentes foram diagnosticados com outras doenças gastrointestinais, 30-50% não tiveram variação da sintomatologia, 2-18% apresentaram agravamento dos sintomas e 12-38% apresentaram melhoria sintomática. Adicionalmente, como ilustrado na Figura 5, os doentes podem mudar de subtipo de SII ao longo do tempo sendo que as alterações mais comuns são da SII-O ou SII-D para a SII-M. A evidência tem demonstrado que a SII reduz a qualidade de vida e interfere nas atividades laborais com reflexo na assiduidade e produtividade. Assim, o desenvolvimento de estratégias de tratamento eficazes para a SII é essencial.

Figuras

Tipo 1		Pedacos duros e separados em forma de bola
Tipo 2		Forma de salsicha, com grumos
Tipo 3		Forma de salsicha com fendas na superfície
Tipo 4		Forma de salsicha ou cobra, lisas e moles
Tipo 5		Forma de bolas moles com bordos definidos
Tipo 6		Pedacos macios de bordos irregulares, moles
Tipo 7		Líquida, sem pedacos sólidos

Figura 1: Bristol Stool Form Scale (BSFS)

Subtipo SII	Critérios de diagnóstico
SII – Obstipação	Mais de 25% de defeções tipo 1 ou 2 e menos de 25% tipo 6 ou 7.
SII – Diarreia	Mais de 25% de defeções tipo 6 ou 7 e menos de 25% tipo 1 ou 2.
SII – Misto	Mais de 25% de defeções tipo 1 ou 2 e mais de 25% tipo 6 ou 7.
SII – Não classificado	Critérios de SII mas hábitos intestinais não se inserem em nenhuma das categorias anteriores.

Figura 2: Critérios de diagnóstico de subtipos de SII

- Idade diagnóstico ≥ 50 anos
- Perda ponderal não intencional
- Perdas hemáticas digestivas baixas não causadas por patologia hemorroidária ou fissuras anais
- Diarreia noturna
- Febre
- Dor abdominal progressiva
- História familiar de cancro colorretal, doença celíaca ou doença inflamatória intestinal

Figura 3: Fatores de alarme

Dor abdominal recorrente com frequência média de uma vez por semana nos três meses anteriores, com início há pelo menos 6 meses associados a pelo menos 2 dos seguintes critérios:

1. Relacionada com a defecação
2. Associada a alteração da frequência de dejeções
3. Associada a alteração de consistência das fezes

Figura 4: Critérios de diagnóstico de SII

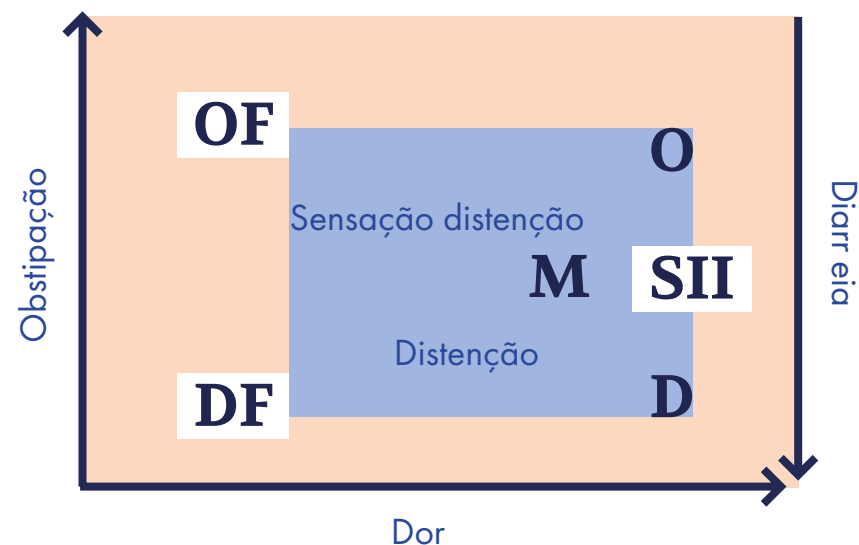


Figura 5: Continuum distúrbios do eixo cérebro-intestino

Legenda: DF- Diarreia funcional; OF- obstipação funcional; O- obstipação; D- diarreia; M-misto

- Massa abdominal
- Artrite (ativa)
- Dermatite herpetiforme ou pioderma gangrenoso
- Retorragias ou massas no exame rectal
- Sinais de anemia
- Sinais de má absorção intestinal
- Sinais de obstrução intestinal

Figura 6: Sinais de alarme ao exame objetivo

Todos os subtipos de SII
- Hemograma completo
- Rastreio do CCR adequado à idade
SII-D
- Serologia doença celíaca
- Calprotectina fecal
- Proteína C-Reactiva (se calprotectina fecal indisponível)
- Microbiológicos de fezes (ver texto)
- Se realização de colonoscopia, obtenção de biópsias aleatórias
SII-M
- Serologia para a doença celíaca
- Calprotectina fecal ou Proteína C-Reactiva (se calprotectina fecal indisponível)
- Diário das dejeções com classificação Bristol
SII-O
- Radiografia do abdómen
- Manometria anorretal com teste de expulsão do balão (casos refratários)

Figura 7: Exames complementares de diagnóstico no SII sem sinais de alarme, por subtipo

Bibliografia

1. Ford AC et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. Am J Gastroenterol. 2014;109 Suppl 1:S2-26.
2. Mearin F et al. Bowel disorders. Gastroenterology. 2016;S0016-5085(16)00222-5.
3. Ford AC et al. Irritable bowel syndrome. N Engl J Med. 2017;376(26):2566-2578.
4. Lacy B. et al. Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016;150:1393–1407
5. Saad RJ et al. Do stool form and frequency correlate with whole-gut and colonic transit? Results from a multicenter study in constipated individuals and healthy controls. The American Journal of Gastroenterology. 2010;105(2):403-11.
6. Longstreth GF et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006;130(5):1480-91.
7. Lovell RM et al. Prevalence of gastro-esophageal reflux-type symptoms in individuals with irritable bowel syndrome in the community: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2012; 107(12):1793-801.
8. Whorwell PJ et al. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. Gut. 1986;27(1):37-40.
9. NB Hershfield. Nongastrointestinal symptoms of irritable bowel syndrome: an office-based clinical survey. Can J Gastroenterol. 2005;19(4):231-4.

10. Chey WD et al. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*. 2015;313(9):949-58.
11. Patel P et al. Prevalence of organic disease at colonoscopy in patients with symptoms compatible with irritable bowel syndrome: cross-sectional survey. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2015; p. 816-82.
12. Simren M et al. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;50(7):816-23.
13. Canavan C et al. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014; 4;6:71-80.
14. Lovell RM et al. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712-721.
15. Ballou S et al. Effects of Irritable Bowel Syndrome on Daily Activities Vary Among Subtypes Based on Results From the IBS in America Survey. *Clinic Gastroenterol and Hepato*. 2019;17:2471-2478.
16. Ford AC et al. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169(7):651-8.
17. Spiegel BM et al. Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a costeffectiveness analysis. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1721-32.
18. Moayyedi P. et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2019;2(1):6-29.
19. Menees SB et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(3):444-54.
20. Smalley W. et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults. *Gastroenterology*. 2019;157(3):851-854.
21. Costa, Cátia el al. Giardiose: realidade em Portugal e no mundo. Tese de Mestrado. Lisboa: Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Ciências Farmacêuticas. 2013.
22. Böhn L et al. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(5):634-41.
23. Capili B et al. Addressing the role of food in irritable bowel syndrome symptom management. *J Nurse Pract*. 2016;12(5):324-329.
24. Rezaie A et al. Assessment of Antivinculin and Anti-cytolethal Distending Toxin B Antibodies in Subtypes of Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2017;62(6):1480-1485.
25. Schmulson M et al. Clinical experience with the use of anti-CdtB and anti-vinculin antibodies in patients with diarrhea in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81(4):236-239.
26. Pimentel M et al. Development and validation of a biomarker for diarrhea predominant irritable bowel syndrome in human subjects. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126438.
27. Tolliver BA et al. Does lactose maldigestion really play a role in the irritable bowel? *J Clin Gastroenterol*. 1996;23(1):15-7.



28. Böhmer CJ et al. The effect of a lactose-restricted diet in patients with a positive lactose tolerance test, earlier diagnosed as irritable bowel syndrome: A 5-year follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(8):941-4.

29. Ghoshal UC et al. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: A bridge between functional organic dichotomy. *Gut Liver*. 2017;11(2):196-208.

30. Pimentel M et al. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(12):3503-6.

31. Spiegel BM et al. Is a negative colonoscopy associated with reassurance or improved health-related quality of life in irritable bowel syndrome? *Gastrointest Endosc*. 2005;62(6):892-9.

32. O'Connor OJ et al. Role of radiologic imaging in irritable bowel syndrome: evidence-based review. *Radiology*. 2012;262(2):485-94.

33. Guagnozzi D et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic overlap of microscopic colitis and functional bowel disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43(8):851-862.

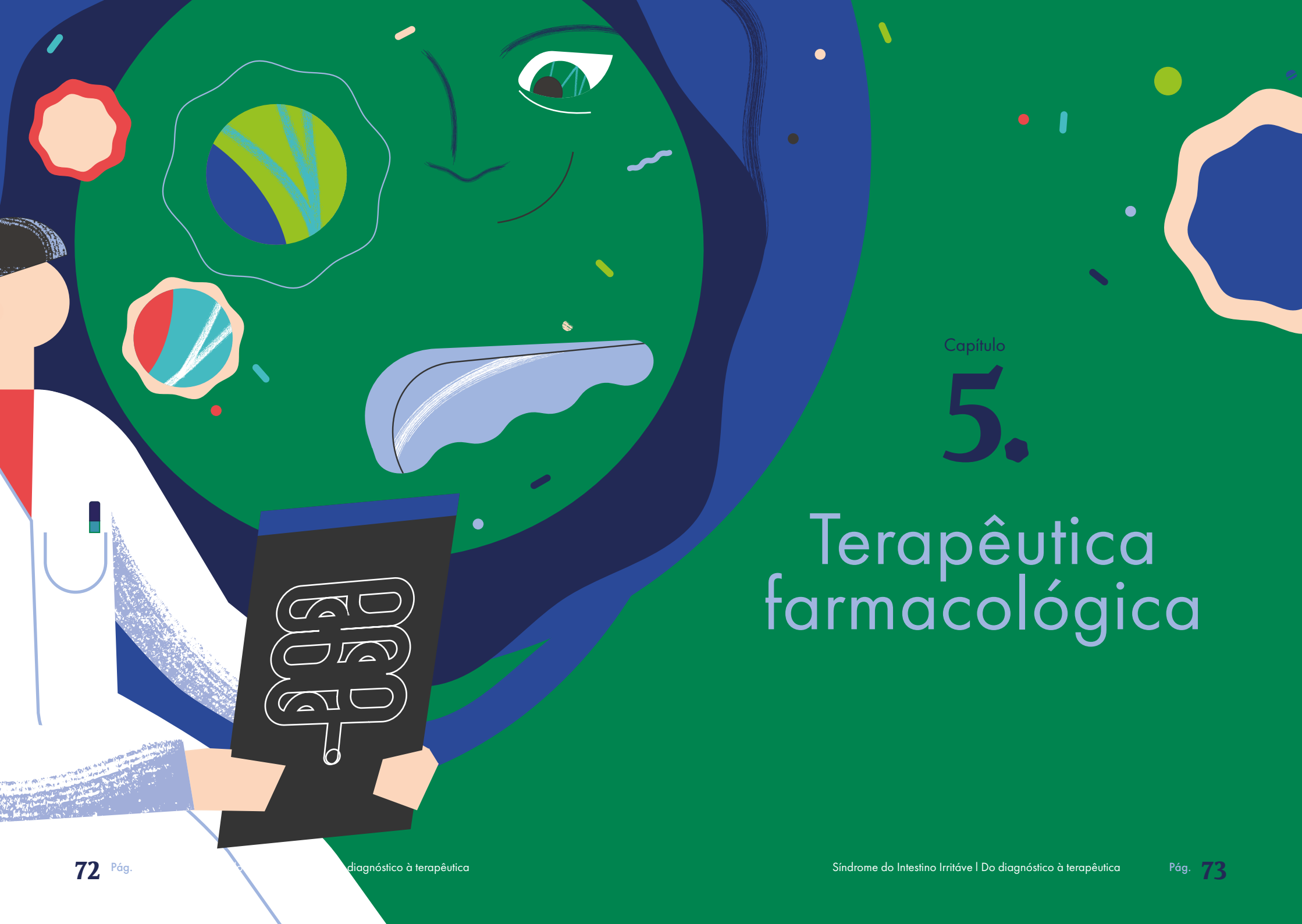
34. Gudsoorkar VS et al. Distinguishing Microscopic Colitis From Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(5):669-70.

35. El-Serag HB et al. Systemic review: Natural history of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(8):861-70.

36. Dean BB et al. Impairment in work productivity and health-related quality of life in patients with IBS. *Am J Manag Care*. 2005;11(1 Suppl):S17-26.

37. Creed F et al. Health-related quality of life and health care costs in severe, refractory irritable bowel syndrome. *Ann Intern Med*. 2001;134(9 Pt 2):860-8.

38. Ford A. et al. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(Suppl 2):1-18.



Capítulo

5.

Terapêutica farmacológica



5 -

Terapêutica farmacológica

Introdução

O estabelecimento de uma boa relação médico-doente é fundamental na abordagem dos doentes com a SII. As preocupações do doente deverão ser atendidas e este deverá ser envolvido na estratégia diagnóstica e terapêutica. A otimização desta interação médico-doente melhorará o “outcome” para o doente.

Aquando do diagnóstico, o médico deverá clarificar e tranquilizar o doente quanto ao carácter benigno da SII. Esta explicação deverá incluir os seguintes componentes:

- A elevada prevalência da SII;
- Os vários mecanismos fisiopatológicos subjacentes, assim como da relação bidirecional entre o cérebro e o intestino;
- O efeito do stress físico e/ou psicológico, assim como fatores comportamentais e cognitivos no desencadeamento e manutenção da sintomatologia;
- A natureza crónica da SII e a ausência de risco aumentado de complicações como o desenvolvimento de cancro colorretal.

Para uma proporção substancial de doentes este esclarecimento será suficiente e não será necessário tratamento adicional.

A decisão de iniciar tratamento dependerá do padrão e gravidade dos sintomas gastrointestinais e do seu impacto na qualidade de vida, das comorbilidades psiquiátricas e da presença de sintomas extraintestinais.



Nos doentes com sintomatologia leve a moderada, sem impacto na qualidade de vida, devem priorizar-se alterações dietéticas e do estilo de vida. Para os doentes que não respondam às alterações dietéticas gerais deverá ser ponderada uma avaliação nutricional por nutricionista.

As terapêuticas farmacológicas estão reservadas para os doentes com manutenção de sintomas após esta abordagem inicial ou em doentes com sintomas moderados a graves, com impacto na qualidade de vida, como complemento às terapêuticas não farmacológicas. O tratamento farmacológico deverá ser baseado no sintoma predominante.

Seguidamente serão discutidas as opções terapêuticas atualmente disponíveis, segundo o sintoma principal.

Tratamento farmacológico da SII com predomínio de obstipação

Nos doentes com SII com predomínio de obstipação (SII-O), na ausência de resposta às medidas gerais, poderá ser equacionada a terapêutica farmacológica. O tratamento de primeira linha baseia-se nas fibras e laxantes osmóticos, sendo os fármacos secretagogos (p.e. linaclotida) reservados para segunda linha, após falência dos primeiros.

Fibras

As fibras podem desempenhar um papel importante no tratamento dos doentes com SII-O. As fibras insolúveis, como o farelo de trigo, têm eficácia limitada e podem até agravar os sintomas, sobretudo a dor e distensão abdominal, pelo que não estão recomendadas. Contudo, as fibras solúveis pouco fermentáveis, como o psílio e a ispagula, demonstraram benefício no alívio

da obstipação associada ao SII, ao melhorar a consistência das fezes e a frequência das defecções. Apesar da falta de evidência consistente, dada que estes agentes são extremamente seguros e baratos, estão recomendadas como agentes de primeira linha no tratamento dos doentes com SII-O. O tratamento deve ser iniciado numa dose baixa (3-4 g/dia), com posterior aumento gradual, de forma a minimizar potenciais efeitos adversos.

Laxantes osmóticos

O polietileno glicol (PEG) é um laxante osmótico não absorvível, tendo uma eficácia bem estabelecida no tratamento da obstipação. Apresenta menos efeitos adversos quando comparados com outros laxantes osmóticos (lactulose, leite de magnésia). Contudo, os seus efeitos em doentes com SII-O estão menos estabelecidos, pelo que a sua utilização na obstipação associada ao SII não é consensual e não está formalmente indicado. O PEG melhora a consistência das fezes e aumenta a frequência das defecções, no entanto, não é eficaz no tratamento da dor abdominal.

A posologia dependerá da resposta de cada doente. Uma posologia possível será iniciar a toma de 1 a 3 saquetas por dia, em tomas divididas, devendo a toma ser ajustada individualmente, de forma a obter fezes moldadas (tipo 3-4 segundo escala de Bristol). Os efeitos adversos mais comuns são a diarreia e o desconforto abdominal.

Secretagogos

Neste grupo farmacológico incluem-se a **linaclotida**, **lubiproston** e a **plecanatida**. O único fármaco atualmente disponível em Portugal é a **linaclotida**.



A **linaclotida** é um péptido sintético agonista do recetor da guanilato ciclase-C na superfície do epitélio intestinal, originando secreção de cloro, bicarbonato e água para o lúmen intestinal através de um aumento da concentração de guanosina monofosfato-cíclico (GMPc). Inibe ainda a atividade nociceptiva, o que poderá explicar o efeito benéfico na dor abdominal e nos sintomas de distensão abdominal. Apresenta eficácia e segurança bem estabelecidas em doentes com SII-O. É eficaz no aumento do número de defeções, bem como na melhoria da dor abdominal. A posologia recomendada é de 1 comprimido de 290 µg uma vez por dia 30 minutos antes do pequeno-almoço. Os efeitos adversos mais comuns incluem diarreia, dor e distensão abdominal e flatulência.

A **lubiprostona** é um ácido gordo bicíclico derivado da prostaglandina E que aumenta a secreção de líquido para o lúmen intestinal através da ativação seletiva dos canais de cloro tipo 2 (CIC-2) na membrana apical das células do epitélio intestinal. Este fármaco tem efeito positivo no aumento do número de defeções semanais, bem como um alívio significativo dos sintomas de dor e distensão abdominal associadas à SII-O. Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, diarreia e dor abdominal. A posologia recomendada é 1 comprimido de 8 µg duas vezes por dia e deve ser tomado às refeições.

A **plecanatida** é um péptido sintético análogo à uroguanilina, com mecanismo de ação semelhante à linaclotida, ativando o receptor da guanilato ciclase-C, que estimula a secreção de bicarbonato, cloro e água para o lúmen intestinal. Demonstrou eficácia na melhoria da sintomatologia da SII-O. A posologia recomendada é de 3 mg uma vez por dia. Os efeitos adversos mais comuns associados são diarreia, distensão abdominal e flatulência.

Outros fármacos

O **tenapanor** é um fármaco recente, inibidor da bomba de protões sódio/hidrogénio (NHE3) localizado na membrana apical das células epiteliais intestinais. É minimamente absorvido e age localmente no trato gastrointestinal para inibir a absorção de sódio e fosfato, levando a um aumento da secreção intestinal de fluidos e ao aumento do trânsito intestinal. Este fármaco ainda não está disponível em Portugal. A posologia recomendada é de 50 mg duas vezes por dia. O efeito adverso mais comum é a diarreia.

O **tegaserod** é um agonista do recetor da serotonina 5-HT₄, tendo sido o primeiro fármaco aprovado em 2002 para a obstipação, distensão e desconforto abdominal associada ao SII. Apesar da eficácia comprovada em mulheres com SII-O, foi retirado do mercado devido aos efeitos adversos cardiovasculares.

Tratamento farmacológico da SII com predomínio de diarreia

Para os doentes que têm SII com predomínio de diarreia (SII-D), a loperamida é a terapêutica de primeira linha mais frequentemente utilizada, enquanto que a escolha da segunda linha terapêutica é menos consensual, podendo incluir sequestradores de ácidos biliares.

Loperamida

A **loperamida** é um agonista dos recetores opióides µ que atua no plexo mioentérico do intestino inibindo o peristaltismo e prolongando o tempo de trânsito no intestino delgado e no cólon, com redução do volume fecal.



Apesar da sua eficácia no controlo da diarreia, através da diminuição da frequência das dejeções e aumento da sua consistência, não é mais eficaz que o placebo na melhoria dos sintomas globais da SII nomeadamente da dor ou da distensão abdominal. Os efeitos adversos mais comuns são obstipação, náuseas, flatulência, dor e desconforto abdominal. Não deve ser utilizado em doentes com SII-O.

Pode ser usada em esquema de forma a prevenir episódios de diarreia, ou mediante necessidade. No caso de utilização em esquema recomenda-se a toma de 1 comprimido de 2 mg cerca de 45 min antes das refeições. A dose máxima recomendada é de 8 comprimidos por dia (16 mg/dia).

Eluxadolina

A **eluxadolina** é um agonista misto dos recetores opióides μ e κ e antagonista dos recetores opióides δ do sistema nervoso entérico, com baixa biodisponibilidade oral, reduzindo a hipersensibilidade visceral.

Demonstrou eficácia na melhoria dos sintomas globais da SII, da dor abdominal e da consistência das fezes em comparação com o placebo. Os efeitos adversos mais frequentes são náuseas, vómitos e obstipação. Pelo risco de pancreatite aguda, o fármaco está contraindicado em doentes com colecistectomia prévia, patologia biliar ou pancreática, cirrose hepática avançada, disfunção do esfíncter de Oddi ou abuso do álcool (> 3 bebidas/dia).

A posologia habitual é de 1 comprimido de 75 ou 100 mg 2 vezes por dia. Não se encontra disponível em Portugal.

Sequestradores de ácidos biliares

Esta classe farmacológica inclui agentes como a **colestiramina**, **colestipol** ou **colesevelam**. O único fármaco disponível actualmente em Portugal é a **colestiramina**.

Até 50% dos doentes com SII-D apresenta má-absorção de ácidos biliares, que a nível cólico estimulam a secreção e motilidade, potenciando a diarreia. A diarreia por ácidos biliares pode ser diagnosticada com testes analíticos (p.e. teste SeHCAT (tauroselcholic [75 selenium] acid), embora estes não sejam frequentemente utilizados na prática clínica. Poderá realizar-se um teste terapêutico durante 2 a 4 semanas, iniciando o fármaco em dose baixa.

A evidência para o seu uso é baseada apenas em pequenos estudos, que sugerem eficácia no controlo da diarreia e podem ser usados como terapêutica de segunda linha. O seu uso poderá ser limitado pelos efeitos adversos gastrointestinais, nomeadamente a obstipação, flatulência, distensão e desconforto abdominal.

A posologia recomendada para a **colestiramina** é 1 carteira de 4 g por dia dividida em 3 tomas, titulando a cada 2-3 dias até dose ideal para alívio de diarreia. É importante salientar que os sequestradores dos ácidos biliares podem diminuir a absorção de outros fármacos, devendo ser ingeridos em separado.

Antagonistas do receptor da serotonina (5-HT₃)

A serotonina é um dos neurotransmissores mais importantes na regulação do trato gastrointestinal, atuando na secreção, motilidade e sensibilidade visceral aferente. Os antagonistas do recetor 5-HT₃ diminuem a velocidade do trânsito no intestino delgado e no cólon, bem como a sensibilidade gastrointestinal.



Os fármacos desta classe utilizados na SII-D incluem o **alosetron** e **ramosetron**. Não se encontram disponíveis em Portugal.

O **alosetron** mostrou melhoria dos sintomas em mulheres com SII-D em comparação com placebo, nomeadamente da dor, do desconforto abdominal e da diarreia. Demonstrou estar associado ao aumento do risco de colite isquémica (0,3%), pelo que foi retirado do mercado e reintroduzido com indicações terapêuticas mais restritivas. Actualmente está apenas indicado para o tratamento da SII-D grave em mulheres com sintomas incapacitantes, numa dose mais baixa que a inicialmente proposta.

A posologia recomendada é de 0,5 a 1 mg por dia.

O **ramosetron** demonstrou eficácia em homens e mulheres com SII-D com melhoria dos sintomas de SII-D, não aumentando o risco de colite isquémica.

O **ondansetron** também demonstrou eficácia na melhoria da consistência das fezes e frequência das defecções, assim como na urgência defecatória em doentes com SII-D, contudo não é eficaz na melhoria da dor abdominal.

Rifaximina

A **rifaximina** é um antibiótico oral de largo espectro, com mínima absorção sistémica, que causa alterações modestas de forma não sustentada no perfil da microbiota fecal. O racional para o seu uso deve-se à existência de alterações no microbiota intestinal nos doentes com SII em relação a indivíduos saudáveis.

A rifaximina demonstrou eficácia na melhoria dos sintomas globais de SII, tais como dor e distensão abdominal em doentes sem SII-O, em comparação com placebo.

A rifaximina não deve ser prescrita por rotina, apenas estando indicada para o tratamento de doentes com SII moderado a grave. Não está associado a uma maior taxa de efeitos adversos comparativamente com o placebo, não existindo evidência que aumente o risco de colite infecciosa a *Clostridioides difficile* ou resistência microbiana.

A posologia recomendada é de 550 mg 3 vezes por dia durante 14 dias. O efeito terapêutico vai diminuindo gradualmente ao longo do tempo e poderá ser necessário repetir o ciclo terapêutico.

Outros fármacos

Um ensaio clínico demonstrou eficácia da combinação de **xiloglucano**, **proteína vegetal** e **xilooligosacarídeos** na melhoria dos sintomas de SII-D, nomeadamente diarreia, dor abdominal e distensão abdominal. Esta é uma terapêutica não farmacológica com propriedades protectoras da mucosa intestinal. A posologia recomendada é 1 a 2 cápsulas, antes do pequeno-almoço e do jantar, durante 2 a 4 semanas.

Tratamento farmacológico da SII com predomínio de dor abdominal

Em doentes com SII com predomínio de dor abdominal é importante ter em conta o tipo dominante de hábitos intestinais, dado que muitos dos fármacos que actuam na dor também alteram os hábitos intestinais. Os antiespasmódicos utilizados em SOS e os antidepressivos, para os casos com dor refractária a antiespasmódicos, são os mais utilizados para o alívio específico da dor. Contudo, muitos dos fármacos para a SII-D e SII-O descritos previamente diminuem a dor, constituindo opções terapêuticas valiosas.



Antiespasmódicos

Esta classe farmacológica inclui agentes com acção directa no relaxamento do músculo liso do trato gastrointestinal e outros com acção indirecta devido às suas propriedades antimuscarínicas. Os antiespasmódicos diminuem a hiperreatividade motora do intestino delgado e do cólon a estímulos endógenos e exógenos, que se sabe estar aumentada em doentes com SII. Permitem um alívio sintomático de curta duração sobretudo na dor pós-prandial, distensão abdominal e urgência defecatória, devendo ser utilizados mediante necessidade. A eficácia a longo prazo não está estabelecida.

Apesar da evidência que suporta o seu uso ser modesta, alguns antiespasmódicos mostraram melhoria dos sintomas globais da SII em comparação com placebo, especificamente a **butilescopolamina**, **otilónio**, **pinavério**, **cimetrópio**, **drotaverina** e **dicloimina**. Verificam-se mais efeitos adversos em comparação com o placebo, destacando-se a xerostomia, tontura e visão turva como os mais comuns. Não foram relatados efeitos adversos graves nos diferentes ensaios clínicos.

As posologias recomendadas habituais para os fármacos disponíveis em Portugal são:

- **Butilescopolamina** 10mg 1 a 2 comprimidos 3 a 5 vezes por dia
- **Mebevirina** 200mg - 1 cápsula 2 vezes por dia
- **Brometo de pinavério** 50mg - 1 comprimido 3 vezes por dia
- **Brometo de otilónio** 40mg - 1 comprimido 2 a 3 vezes por dia

O **óleo de hortelã-pimenta** apresenta igualmente propriedades antiespasmódicas, sendo superior ao placebo na melhoria dos sintomas globais da SII, quando utilizado em formulações específicas. Apesar de não se terem verificado efeitos adversos

graves em comparação com o placebo, foi reportada pirose. Em Portugal está disponível uma formulação de óleo de hortelã-pimenta cuja posologia recomendada é 1 cápsula 3 vezes por dia.

Antidepressivos

Os antidepressivos possuem propriedades analgésicas independentes do seu efeito no humor.

Os **antidepressivos tricíclicos**, através do seu efeito anticolinérgico, diminuem o tempo de trânsito intestinal, o que poderá originar um benefício adicional aos doentes com SII-D. Devido a este efeito, devem ser usados com especial precaução nos doentes com obstipação. Para o tratamento da dor abdominal no SII, devem ser iniciados em doses inferiores às utilizadas para o tratamento da síndrome depressiva.

As opções terapêuticas disponíveis incluem a **amitriptilina**, **nortriptilina** e a **imipramina**. Estas deverão ser iniciadas na dose de 10 a 25 mg ao deitar. A **desipramina** deverá ser iniciada na dose 12,5 a 25 mg ao deitar. Devido ao início de ação tardio, o fármaco deverá ser mantido durante pelo menos 3 a 4 semanas antes de se proceder ao aumento da dose, devendo ser ajustada consoante a tolerância e a resposta. A intolerância a um antidepressivo tricíclico não impede a utilização de outro fármaco da mesma classe. Os efeitos adversos mais comuns incluem sonolência e xerostomia.

Os **inibidores seletivos da recaptação da serotonina** poderão ser úteis no tratamento de doentes com SII com comorbilidades psiquiátricas associadas nomeadamente síndrome depressiva e perturbação da ansiedade generalizada, devido aos seus efeitos neuromoduladores além do seu efeito antidepressivo. Contudo a sua relevância no tratamento da SII ainda não está bem estabelecida.



Os **inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina** não estão recomendados por rotina devido à evidência limitada na utilização desta classe farmacológica nos doentes com SII.

Tratamento farmacológico da SII com predomínio de distensão abdominal e flatulência

Não existem fármacos dirigidos para o tratamento da distensão abdominal e flatulência na SII, embora alguns dos fármacos referidos previamente (p.e. linaclotida, lubiprostona, agonistas 5-HT₄, rifaximina) possam ter um efeito benéfico nestes sintomas.

O **simeticone** é um agente anti-espuma que modifica a tensão superficial das bolhas gasosas que se acumulam no trato digestivo e poderá ser eficaz no tratamento sintomático da distensão abdominal e flatulência. A posologia recomendada é 1 cápsula 4 vezes por dia, após as refeições.

A combinação de **fluoroglucinol** e **simeticone** na posologia recomendada de 2 cápsulas, 3 vezes ao dia, antes das refeições ou quando houver dor, poderá ser eficaz na melhoria da sintomatologia num subgrupo de doentes, nomeadamente de distensão abdominal e flatulência.

Poderão ser implementadas estratégias dietéticas baseadas na evicção de alimentos que estimulem a produção de gases (p.e. cebola, couve), na redução do aporte de alimentos com alto teor de fibras dietéticas (especialmente fibras insolúveis), e restrição de alimentos contendo FODMAPs, devendo ser considerado para o efeito o apoio de nutricionista.

Embora o uso de **antibióticos** não esteja recomendado por rotina em doentes com SII, a utilização de um ciclo de 14 dias de **rifaximina** (550mg três vezes por dia) em doentes com SII

moderada a grave sem obstipação poderá ser considerada na ausência de melhoria com as terapêuticas instituídas previamente.

A utilização de **probióticos** está associada à melhoria da sintomatologia global na SII, assim como na melhoria da dor e distensão abdominal, da flatulência e melhoria da qualidade de vida. Os probióticos mais estudados contêm *bifidobacterium longum* e/ou *Lactobacillus*. Parece existir um efeito benéfico na utilização das *Bifidobacterium*, nomeadamente do **Bifidobacterium longum 35624**, 1 cápsula por dia, na melhoria dos sintomas globais de SII e dor. Os eventos adversos são pouco frequentes.

Terapêutica medicamentosa de sintomas refratários, psicológicos e extraintestinais

Uma pequena proporção de doentes possui sintomas refratários às terapêuticas supramencionadas. Estes doentes deverão ser reavaliados quanto ao cumprimento terapêutico, quanto à presença de sinais de alarme e quanto ao sintoma predominante.

No entanto, muitos destes doentes possuem sintomas psicológicos substanciais e/ou sintomatologia extraintestinal. Uma terapêutica frequentemente utilizada baseia-se no recurso a fármacos psicotrópicos em possível combinação com tratamento psicológico, sendo esta abordagem potencialmente eficaz, com melhoria tanto da sintomatologia extraintestinal como intestinal.

Psicotrópicos

O objetivo do tratamento com antidepressivos será não só a redução da dor mas também a melhoria outros sintomas



extraintestinais associados à SII, nomeadamente a ansiedade e a depressão. Os **antidepressivos tricíclicos**, frequentemente utilizados em doses baixas, são particularmente úteis quando a dor abdominal é o sintoma predominante, principalmente nos doentes com diarreia. Os efeitos sedativos poderão beneficiar os doentes com insónia, sendo particularmente úteis quando tomados ao deitar.

Os **inibidores da recaptação seletiva da serotonina (IRSS)** são úteis nos doentes com ansiedade, depressão ou características fóbicas. Considerando o papel central da serotonina e noradrenalina nas vias moduladoras da dor e o seu perfil de segurança, os inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSN) são uma classe farmacológica útil para o tratamento de dor extraintestinal. A sobreposição da SII com dispepsia funcional e com outros sintomas funcionais do trato gastrointestinal superior é muito comum. Assim, o uso de psicotrópicos com efeito positivo na acomodação gástrica (buspirona), na anorexia, náusea e perda ponderal (mirtazapina), assim como com efeito antidepressivo (mirtazapina) e ansiolítico (buspirona), poderão ser uma mais valia em doentes com sobreposição de sintomatologia digestiva e distúrbios psiquiátricos.

Pregabalina e Gabapentina

Estes fármacos são principalmente utilizados para redução da dor sendo utilizados em várias situações nomeadamente na neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética, neuropatia periférica e fibromialgia, tendo também um papel adjuvante na perturbação da ansiedade generalizada.

Evidência limitada suporta o uso destes fármacos na SII, particularmente em doentes com dor e ansiedade como

sintomatologia predominante e que seja refratária à terapêutica convencional, podendo ser utilizados em combinação com outros fármacos psicotrópicos. A evidência sugere que estes fármacos reduzem a hipersensibilidade visceral na SII. No entanto não existem estudos clínicos que avaliem o seu efeito na sintomatologia na SII. A dose recomendada para a **pregabalina** para o tratamento da dor na SII é 150 a 600 mg por dia.



Tabela 1 - Resumo das opções terapêuticas para doentes com Síndrome do Intestino Irritável, com base no sintoma predominante. Certos fármacos actuam em diferentes sintomas.

SII Predomínio diarreia	SII Predomínio dor	SII Predomínio distensão e flatulência	SII Predomínio obstipação	Sintomas refractários
Loperamida			Fibras	Psicotrópicos
Antagonista 5-HT3	Antagonista 5-HT3		Laxantes osmóticos	Antidepressivos tríclicos
Rifaximina	Rifaximina	Rifaximina		Inibidores Selectivos Recaptação Serotonina
Eluxadolina	Eluxadolina	Eluxadolina		Inibidores Recaptação Serotonina e Noradrenalina
Sequestradores de ácidos bilíares	Linaclotida Lubiproston Agonistas 5-HT4	Linaclotida Lubiproston Agonistas 5-HT4	Linaclotida Lubiproston Agonistas 5-HT4	Pregabalina e gabapentina
	Probióticos	Probióticos		Terapêuticas psicológicas
	Antiespasmódicos Antidepressivos			

Bibliografia

1. Munjal A, Dedania B, Cash B. Update on Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome. Curr Gastroenterol Rep. 2019; 21(6):25.
2. Simrén M, Törnblom H, Palsson O. et al. Management of the multiple symptoms of irritable bowel syndrome. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017; 2:112–22
3. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome, 2018 The American Journal of Gastroenterology. 2018; 113(Suppl 2):1-18.
4. Niewinna K, Zieli ska A, Fichna J. Recent advances in the pharmacological management of constipation predominant irritable bowel syndrome. Expert Opin Pharmacother. 2020; 21(1):73-84.
5. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, et al. Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea. N Engl J Med. 2016; 374:242–53.
6. Fukudo S, Kinoshita Y, Okumura T, et al. Ramosetron reduces symptoms of irritable bowel syndrome with diarrhea and improves quality of life in women. Gastroenterology. 2016; 150:358–66.
7. Garsed K, Chernova J, Hastings M, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. Gut. 2014; 63:1617–25.
8. Pimentel M, Lembo A, Chey WD. et al. Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation. N Engl J Med. 2011; 364(1):22-32.
9. Trifan A, Burta O, Tiuca N, et al. Efficacy and safety of

Gelsectan for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: A randomised, crossover clinical trial. United European Gastroenterology Journal. 2019; Vol. 7(8) 1093–1101

10. Khanna R, MacDonald JK, Levesque BG. Peppermint Oil for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2014; 48(6):505–512.

11. Niu, HL. & Xiao J.Y. The efficacy and safety of probiotics in patients with irritable bowel syndrome: Evidence based on 35 randomized controlled trials. Int. J. Surg. 2020; 75:116-127.

12. Eamonn M Quigley et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Irritable Bowel Syndrome: A Global Perspective Update September 2015. J Clin Gastroenterol. 2016;50(9):704-13.

13. Brian E. Lacy et al. Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016;150: 1393-1407.

14. Ronnie Fass. Irritable bowel syndrome: a global view. J Gastroenterol Hepatol. 2003;18(9):1007-9.

Terapêutica não farmacológica

Capítulo

6.

Terapêutica não
farmacológica

6.1
Abordagem
nutricional

6.2
Manipulação do
microbioma

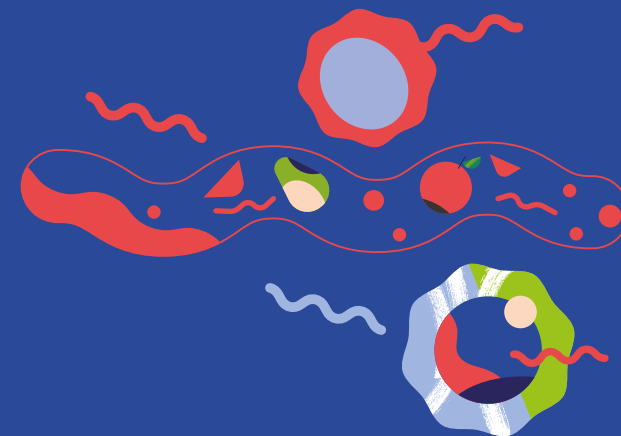
6.3
Abordagens
complementares



Capítulo

6.1

Abordagem
Nutricional





6.1 -

Terapêutica não farmacológica: abordagem nutricional

Introdução - papel da dieta na SII

O complexo eixo de interações multiniveladas que origina as manifestações da SII tem numa das suas extremidades as modulações cognitivo-comportamentais e, na outra, intercalada por conexões neuronais entre o tubo digestivo e a microbiota, a dieta. Apesar desta interagir com todos os níveis desse eixo, seja através do seu enquadramento sociocultural no contexto de cada indivíduo, ou na apreciação sensorial visual e olfativa duma refeição imediatamente antes da sua ingestão, é no lúmen do tubo digestivo que a dieta entra em contacto com organismo humano e exerce a sua influência mais significativa, com repercussões potencialmente sintomáticas em indivíduos suscetíveis. Por esta razão, a intervenção nutricional tem sido alvo de crescente interesse na abordagem da SII.

A inocuidade de dietas dirigidas, quando adequadamente monitorizadas, a inexistência de terapêuticas medicamentosas consistentemente eficazes e a proporção significativa de doentes com SII que associa o consumo de alimentos ao agravamento/aparecimento de sintomas gastrointestinais são outros fatores que motivam a constante investigação e inovação neste campo.

Cinquenta a 70 % dos doentes com SII descrevem intolerância a um ou mais alimentos. Esta associação é mais frequente nas mulheres e em doentes que apresentam concomitantemente perturbações de ansiedade. Os hidratos de carbono (HC), café, álcool, leite, chocolate, feijão, cebola, couve, alimentos muito condimentados



ou ricos em gorduras têm sido frequentemente apontados como desencadeantes deste tipo de queixas.

A estimulação de mecano e quimiorrecetores e a alteração da secreção, da osmolaridade e do trânsito intestinal são os mecanismos que melhor explicam o aparecimento de sintomas gastrointestinais com o consumo de determinados alimentos. Por outro lado, alguns alimentos podem lesar ou alterar a permeabilidade do epitélio intestinal, e interferir com a variedade e função da microbiota.

A estimulação da motilidade gastrointestinal é um dos mecanismos responsáveis pelos sintomas de SII associados ao consumo de álcool, café e alimentos muito condimentados e ricos em gorduras. Adicionalmente, a cafeína promove a secreção gástrica e os lipídios estimulam o reflexo gastrocólico. Já os laticínios e seus derivados são inadequadamente digeridos por indivíduos com deficiência de enzima lactase, nos quais a lactose é convertida em ácidos gordos de cadeia curta e gás pelas bactérias da flora intestinal, originando desconforto e distensão abdominal e, em casos mais severos, diarreia.

No entanto, é difícil estabelecer uma relação de causalidade entre um determinado alimento e o surgimento ou agravamento de sintomas, dada a sua variação na constituição da dieta ingerida, a complexidade da sua composição nutricional individual e a existência de múltiplos mecanismos através dos quais estes podem afetar o trato gastrointestinal.

Assim, não é surpreendente que indivíduos com SII adotem frequentemente mudanças na dieta como primeira abordagem de modo a aliviar os seus sintomas, através da remoção do alimento que consideram suspeito. Neste sentido, uma das

primeiras estratégias que pode ser útil na gestão destes doentes é a elaboração de um diário alimentar, que poderá identificar alimentos responsáveis pelas suas queixas.

A principal limitação das dietas de eliminação é a ausência de testes diagnósticos validados, acessíveis e seguros que permitam confirmar qual o componente do alimento que causa os sintomas gastrointestinais, evitando dietas que restrinjam múltiplos alimentos. A introdução de restrições dietéticas deve ser feita de forma cautelosa de modo a evitar deficiências nutricionais.

Os Gastroenterologistas e os Médicos de MGF (Medicina Geral e Familiar) devem conhecer a eficácia, limitações e potenciais preocupações da dieta que pretendem propor, de modo a que possam oferecer alterações nutricionais que beneficiem os doentes com SII.

Medidas gerais

A primeira linha na abordagem nutricional da SII contempla recomendações que incidem em hábitos alimentares saudáveis e alterações de estilo de vida. Estas devem ser incentivadas, sempre que oportuno, pelos Médicos de MGF (Medicina Geral e Familiar), Gastroenterologista e/ou Nutricionistas.

Os hábitos alimentares devem ser reavaliados e modificados, sempre que indicado. As seguintes recomendações gerais podem ser fornecidas aos doentes com SII:

- Fazer refeições regulares e não apressadas (pequeno-almoço, almoço e jantar com lanches (2-4) intercalados);
- Evitar grandes refeições, comer sentado e mastigar com calma;



- Evitar “saltar” refeições, comer próximo da hora de deitar e ficar longos períodos sem comer;
- Limitar a ingestão dos seguintes alimentos, sempre que o seu consumo aparente relacionar-se com agravamento da sintomatologia:

Álcool: garantir que o consumo de bebidas alcoólicas se situa dentro dos limites de quantidade não nociva (máximo de 1 bebida-padrão/dia nas mulheres e 2 nos homens);

Cafeína: reduzir o consumo de chá e café para o máximo de 3 chávenas/dia (cerca de 400 mg/dia de cafeína);

Alimentos picantes (ex.: chili, malagueta, Tabasco®): diminuir ingestão mas também considerar outros componentes de refeições com picante que possam justificar as queixas (ex.: FODMAP's – alho e cebola);

Gorduras: reduzir para 50 g/dia pode ser benéfico para os doentes com desconforto/dor abdominal. Preferir gorduras saudáveis como o azeite.

- Aconselhar uma dieta com baixo teor/sem lactose nos doentes com SII e teste respiratório do hidrogénio positivo. Pode ser considerado um período (por exemplo 4 semanas) sem lactose quando existe uma elevada suspeição e a avaliação com teste respiratório não está disponível;
- Beber cerca de 1.5-3 litros (35 mL/kg) de fluidos diariamente, preferencialmente água;
- Limitar o consumo de fruta fresca a 3 porções diária (cada porção 80 g);
- Evitar o consumo de sorbitol (adoçante artificial presente em bebidas e doces) em pessoas com SII-diarreia;

- Avaliar consumo de fibras pelo doente e, se insuficiente, encorajar o seu aumento sugerindo consumo de arroz, massa e pão integrais, aveia, pão de sementes, cuscuz e quinoa;
- Aconselhar os doentes doentes com SII-O a tomar linhaça a toma de linhaça (2 colheres de sopa/dia) com fluídos (150 mL) por um período de 3 meses. A linhaça pode ser adicionada ao iogurte, cereais de pequeno almoço, pão, sopa, salada;
- Recomendar a prática de exercício físico moderado (ex.: caminhada, ciclismo, natação) pelo menos 30 minutos/dia preferencialmente 5 ou mais dias da semana.

Fibras

As fibras alimentares são uma associação de Hidratos de Carbono (HC) (oligo e polissacarídeos), lignina e substâncias vegetais que não são digeridas nem absorvidas pelo intestino delgado e são fermentadas no cólon. As fibras presentes na dieta podem ser solúveis ou insolúveis.

Estas apresentam benefícios fisiológicos, sendo aquele com maior evidência científica o efeito laxante, secundário ao aumento do volume fecal e aceleração do trânsito intestinal. Uma dieta rica em fibras está também associada a uma redução de doenças cardiovasculares (eventos coronários e AVC), diabetes tipo 2 e cancro colorretal. Outros benefícios são a redução da glicémia e dos níveis de colesterol total e lipoproteínas de baixa densidade (LDL).

O consumo de fibras recomendado para população geral é de 25-30 g/dia, sendo este valor também aplicável a doentes com SII. Grãos integrais, nozes, sementes, vegetais e frutas são exemplos de alimentos ricos em fibras.



A promoção da fermentação cólica com produção de ácidos gordos de cadeia curta e a promoção da proliferação de bactérias associadas a um bom funcionamento do tubo digestivo são características que tornam a ingestão de fibras benéficas para a saúde gastrointestinal. Os oligossacarídeos são prebióticos que podem estimular a proliferação preferencial de lactobacilos, bifidobactérias e outros microrganismos saudáveis no cólon.

Nas últimas décadas as fibras têm sido amplamente recomendadas no tratamento da SII, em parte pelo baixo custo e elevada disponibilidade. Mas antes de se recomendar uma maior ingestão de fibras, é necessário avaliar se o seu consumo é, ou não, adequado, procurando quantificá-lo nas principais fontes: cereais, leguminosas, frutas, vegetais, nozes e sementes. O papel da fibra na SII é dependente do tipo de fibra.

Vários ensaios clínicos têm mostrado que as fibras solúveis como a linhaça, metilcelulose e psyllium melhoram os sintomas e são benéficas no tratamento de doentes com SII, particularmente com predomínio de obstipação (SII-O).

A suplementação com fibra de linhaça (6-24 g/dia ou 2 colheres de sopa diárias) mostrou melhoria da obstipação, desconforto e distensão abdominal em doentes com SII-O ao longo de 3 meses e com benefício máximo aos 6 meses. As sementes devem ser consumidas com fluídos (~150 mL) de modo a otimizar o seu benefício no trânsito intestinal. Estas podem ser adicionadas a outros alimentos: iogurte, cereais de pequeno almoço, pão, sopa, salada.

Já as fibras altamente fermentáveis (constituente de alguns FODMAP's) como os oligossacarídeos, inulina e o trigo parecem exacerbar alguns sintomas, como veremos na secção seguinte, onde se apresentam diferentes dietas utilizadas no tratamento da SII.

Dieta com baixo teor de FODMAP's

1. O que são FODMAP's?

Alguns HC são dotados de características físico-químicas distintas, cujo efeito durante a passagem pelo tubo digestivo humano, em indivíduos suscetíveis, origina sintomas intestinais interpretados como desagradáveis. Essas características são:

- No intestino delgado, a incapacidade de digestão luminal e absorção lenta pelos enterócitos que, associadas à sua elevada osmolaridade, resultam no sequestro de uma grande quantidade de água para dentro do lúmen;
- No cólon, a sua fácil fermentação bacteriana, que leva à formação de gases.

Esta combinação sinérgica de aumento do volume hídrico e gasoso no lúmen intestinal condiciona a distensão das suas ansas e aumento do volume fecal. Sintomaticamente, isto traduz-se em distensão abdominal, flatulência, cólicas e aceleração do trânsito intestinal. Estes sintomas são exacerbados em indivíduos com SII, tendo em conta a diminuição do limiar sensitivo visceral associada a esta patologia. De forma a agrupar os hidratos de carbono com as características descritas (monossacarídeos, dissacarídeos, oligossacarídeos e polióis) e facilitar a sua memorização foi criado um acrónimo em inglês: **FODMAP**.

F – Fermentáveis (referindo-se à característica comum de fácil fermentação bacteriana)

O – Oligossacarídeos

D – Dissacarídeos



M – Monossacarídeos

A – And (e)

P – Polióis (hidratos de carbono hidroxilados – “álcoois de açúcar”)

Cada uma das 4 categorias dos FODMAP's corresponde a um tipo ou a um conjunto de nutrientes que, por sua vez, são encontrados numa grande variedade de alimentos.

Os Oligossacarídeos são constituídos por fruto-oligossacarídeos (polímeros de frutose) e galacto-oligossacarídeos (polímeros de galactose). Os Dissacarídeos e os Monossacarídeos correspondem à lactose (um dímero de glicose+galactose) e à frutose, respetivamente. Por último, os Polióis referem-se ao sorbitol, manitol, maltitol e xilitol. Relembrando, o F de FODMAP's corresponde a uma das características que este conjunto de hidratos de carbono partilham: fermentação bacteriana.

2. Implementação de uma dieta com baixo teor em FODMAP's

De facto, verifica-se uma melhoria das queixas gastrointestinais em 68-76% doentes com SII que adotam uma dieta com baixo teor de FODMAP's.

Uma vez que os indivíduos com SII são geralmente mais suscetíveis a determinadas categorias e toleram melhor outras, o objetivo na implementação de uma dieta com baixo teor de FODMAP's será fazê-lo de forma personalizada, adaptada às suas necessidades e fisiopatologia individual, sem carecer de nenhum micro ou macronutriente. Para atingir esses objetivos, foi elaborado um protocolo de instituição da dieta constituído por três etapas sequenciais.

1. Primeira fase - restrição

Antes de avançar com o tratamento, é necessário que o diagnóstico seja adequadamente estabelecido. Para isso, deve-se proceder a uma avaliação clínica completa com anamnese, exame físico e métodos auxiliares de diagnósticos apropriados para confirmar que os sintomas gastrointestinais, que carecem de especificidade, não são derivados de outras patologias (ex: doença inflamatória intestinal ou doença celíaca). Este exercício diagnóstico deverá ser levado a cabo por um especialista em Medicina Geral e Familiar ou em Gastreenterologia.

A partir deste momento, e após explicar o conceito e potenciais riscos e benefícios de uma dieta com baixo teor de FODMAP, idealmente o doente deverá ser encaminhado a um nutricionista. Este profissional de saúde irá elaborar uma dieta com redução, inicialmente, em todos os alimentos ricos em FODMAP's (alimentos a evitar) e substituição desses por alternativas nutricionalmente equivalentes - tabela 1. Cabe também ao nutricionista aconselhar devidamente o doente sobre metodologias preferenciais para o armazenamento, processamento e confeção dessas alternativas, com as quais possa não estar familiarizado, de forma a melhorar a adesão à dieta. Existem várias aplicações para smartphones disponíveis com orientações e listas de alimentos que podem facilitar este processo.

O doente é incentivado a iniciar e seguir este regime durante 6 a 8 semanas, ao fim das quais será reavaliado.

No final desta primeira fase, é expectável uma melhoria das queixas gastrointestinais em cerca de 75% dos doentes. Se isso não se verificar, é necessário averiguar as possibilidades de má adesão à dieta, consumo inadvertido



de alimentos ricos em FODMAP's ou reavaliar a existência de outro mecanismo fisiopatológico a justificar as queixas.

Tabela 1 – Alimentos com alto teor de FODMAP's e alternativas nutricionais.

	Alimentos a evitar	Alternativas
Cereais	Trigo e seus derivados (farinha, pão, massa, bolachas) cevada e centeio.	Arroz, aveia, batata, milho, quinoa, tapioca
Legumes	Alcachofra, alho, alho-francês, cebola, cogumelos, couve-flor, espargos, repolho, leguminosas (ervilhas, feijão, grão de bico, lentilhas).	Abóbora, aipo, alface, batata doce, cenoura, courgette, espinafres, feijão verde, nabo, pimentos.
Leite e derivados	Leite (líquido ou fórmula), produtos de culinária (molho bechamel, leite condensado), iogurtes, queijo fresco, queijo mozzarella, gelado, sobremesas com leite.	Derivados de leite <u>sem ou com baixo teor em lactose</u> , bebidas alternativas (bebida de soja, de amêndoa), queijos curados, azuis ou duros.
Frutas	Amoras, ameixa, cereja, manga, melancia, pêssego, pêra. Frutos secos, amêndoas, nozes, castanhas, amendoins e cajú.	Ananás, banana, côco, kiwi, maracujá, framboesa, melão, morango e papaia.

2. Segunda fase - reintrodução

O objetivo da dieta com baixo teor em FODMAP's não é uma evicção total desses alimentos, uma vez que isso pode condicionar défices nutricionais. Adicionalmente, como já foi referido algumas dessas categorias, nomeadamente os oligossacarídeos, constituem importantes prebióticos, estando a sua restrição associada a alterações da microbiota que, derradeiramente, podem condicionar o agravamento ou surgimento de novas queixas gastrointestinais.

Assim, nesta segunda fase, procede-se à reintrodução sequencial de cada uma das categorias FODMAP's. Esta provocação alimentar permitirá perceber, de acordo com o reaparecimento de sintomas, quais dessas categorias são mais ou menos responsáveis pelos mesmos, de forma a personalizar a dieta a cada indivíduo. A tabela 2 sumariza o tipo de alimentos mais prevalentes para cada uma das categorias em causa.



Tabela 2 – Alimentos ricos em cada categoria de FODMAP's.

Categoria	Alimentos
Oligossacarídeos Fruto-oligossacarídeos e Galacto-oligossacarídeos	Cevada, centeio, cebola, alho, alho francês, alcachofra, beterraba, ervilhas, pistachos, caju, leguminosas, lentilhas, grão-de-bico.
Dissacarídeos Lactose	Leite e derivados (ver tabela 1)
Monossacarídeos Frutose	Cereja, maçã, manga, melancia, pêra, espargos, mel e xarope de milho.
Polióis Sorbitol, Manitol, Maltitol, Xilitol	Ameixa, cereja, maçã, melancia, pêra, pêssego, cogumelos, couve-flor.

3. Terceira fase – manutenção

A fase final consiste na “titulação” de uma determinada categoria que, na fase de reintrodução, demonstrou causar sintomas gastrointestinais. Assim, devem-se reintroduzir novamente os alimentos pertencentes a essa categoria “culpada”, mas em pequenas quantidades de cada vez, de forma a evidenciar qual a quantidade máxima tolerada por cada doente. Isto permite não só assegurar um aporte nutricional adequado, colmatando eventuais défices restritivos por insatisfação pessoal relativa às alternativas propostas, mas também otimizar a adesão à dieta ao flexibilizar o acesso a uma maior variedade de alimentos.

Dieta com baixo teor de glúten

O papel do glúten em doentes com SII sem doença celíaca tem sido alvo de investigação nos últimos anos. O glúten é a principal proteína presente no trigo, centeio e cevada e a sua evicção é o tratamento standard da doença celíaca. A SII e a doença celíaca podem coexistir, devendo por isso esta entidade ser considerada na marcha diagnóstica da SII, em particular em indivíduos em que a flatulência, a distensão abdominal e a diarreia sejam sintomas predominantes e persistentes, e na presença de história familiar de doença celíaca.

Uma proporção significativa de doentes com SII responde clinicamente à restrição de glúten, no entanto, a verdade é que este benefício pode em parte ser devido à presença concomitante de fruto-oligossacarídeos ou de proteínas de trigo não-glúten nestes cereais, sugerindo que os sintomas se possam dever à ingestão destes componentes e não do glúten. Adicionalmente, alguns dos indivíduos com SII com resposta a dieta sem glúten são HLA DQ2/8 positivos, podendo uma parte deles corresponder a indivíduos com doença celíaca seronegativa. Assim sendo, permanece por esclarecer em que situações os sintomas são exacerbados pela exposição ao glúten isoladamente.

Apesar da incerteza do papel do glúten na SII, os doentes em que a dor, distensão abdominal e diarreia são os sintomas predominantes parecem ser o subgrupo que mais beneficia da sua restrição. Paradoxalmente, a evidência mostra que a reintrodução do glúten não agrava a sintomatologia neste subgrupo de doentes e que a adoção de uma dieta com baixo teor de FODMAP's se associa a melhoria dos sintomas de dor/desconforto e distensão abdominal, corroborando assim que outros fatores que não o



glúten, podem despoletar/agravar a sintomatologia. Assim, o benefício da dieta baixo teor em FODMAP's parece superar o da dieta sem glúten.

Os doentes que optem por seguir uma dieta sem glúten devem ser informados da ausência de benefício à luz da evidência atual e do risco de défices nutricionais graves que a sua exclusão a longo-termo pode condicionar, visto que os cereais são uma importante fonte de nutrientes na dieta geral.

Dieta com baixo teor de lactose

Os doentes com SII evitam frequentemente a lactose. Como exposto previamente, este nutriente corresponde ao D de FODMAP's (dissacarídeo). Globalmente, apenas um terço da população é portadora do traço genético de persistência de lactase, mantendo a capacidade de digestão da lactose na vida adulta.

A SII e a intolerância à lactose são condições frequentes e com clínica semelhante: flatulência, distensão, desconforto abdominal e diarreia, podendo coexistir. O gold-standard diagnóstico é o teste respiratório de hidrogénio após ingestão oral de lactose (25-50 g).

Os doentes com SII e intolerância à lactose (diagnosticado por teste respiratório) beneficiam de dieta com baixo teor de lactose (< 9 g/dia), evidenciado pela redução de sintomas a curto e longo prazo.

Nem sempre o teste respiratório está disponível, podendo o diagnóstico de intolerância a lactose ser presumido em doentes que melhorem os sintomas após remoção deste dissacarídeo da dieta.

A evidência não apoia a dieta com baixo teor de lactose em indivíduos com SII sem intolerância a lactose, devendo os doentes que optem por restringir a ingestão de leite e seus derivados ser advertidos dos riscos associados, tais como a deficiência de cálcio. A restrição de lactose é recomendada na dieta com baixo teor FODMAP, de acordo com o protocolo estabelecido, mas não de modo isolado.

Dieta com baixo teor de frutose

A prevalência crescente da SII acompanhou o aumento do consumo de alimentos ricos em frutose nas últimas três décadas. A frutose e os fruto-oligossacarídeos são FODMAP's. A redução da sua ingestão em indivíduos com SII associa-se a melhoria da dor abdominal, distensão, flatulência, náusea, diarreia e obstipação. As recomendações atuais fizeram com que a restrição isolada de frutose/frutanos caísse em desuso e fosse substituída pela dieta com baixo teor de FODMAP's.

Dieta com baixo teor de hidratos de carbono

A evidência existente é muito escassa pelo que este tipo de dieta não está recomendada. Ainda assim, parece existir algum benefício na adoção de dieta com restrição de HC (< 20 g/dia) nos doentes com SII com predomínio diarreia, já que se verifica redução da dor abdominal e do número de dejeções, melhoria da consistência das fezes e da qualidade de vida.



Dieta de eliminação baseada em Imunoglobulinas G (IgG)

A hipersensibilidade alimentar é uma reação adversa a um alimento que engloba a alergia alimentar (imunomediada) e a intolerância alimentar (não imunomediada). A hipersensibilidade ao glúten e os defeitos enzimáticos são exemplos de intolerância alimentar. Ainda permanece por esclarecer se o sistema imunitário interfere com a atividade neuronal no cólon de doentes com SII.

A evidência científica do impacto da dieta de eliminação IgG na SII é escassa e pouco recente. No entanto, os doentes que apresentavam IgG para determinados alimentos e que foram submetidos a uma dieta que excluía esses mesmos alimentos apresentavam melhoria dos sintomas de SII e qualidade de vida. Adicionalmente, os resultados foram mais significativos nos indivíduos que aderiram de forma mais rigorosa a esta dieta e a reintrodução dos alimentos associou-se reagravamento da sintomatologia.

No entanto, o uso na prática clínica é muito limitado, quer pelo custo quer pela ausência de evidência, visto que a presença de IgG pode apenas significar que o doente esteve exposto repetidamente àqueles alimentos, sem que isso represente alergia, intolerância ou hipersensibilidade. São necessários estudos adicionais que validem a relevância de presença de anticorpos IgG no desenvolvimento de sintomas.

Conclusão

A SII é o distúrbio funcional gastrointestinal mais frequente, afetando cerca de 10% da população. Face à escassez e eficácia limitada das opções terapêuticas disponíveis, o manejo destes doentes permanece um desafio.

Tem surgido evidência crescente do papel da dieta na fisiopatologia desta entidade e como desencadeante de sintomas gastrointestinais. Os alimentos que ingerimos interagem intimamente com o tubo digestivo antes de serem absorvidos ou excretados, sendo por isso a composição da dieta um determinante fulcral dessa interação.

Os Médicos de MGF, Gastrenterologistas e Nutricionistas assumem um papel preponderante na abordagem destes doentes, sendo responsáveis pela adequada avaliação do estado nutricional, orientação dietética e controlo da resposta à intervenção proposta.

A primeira linha na abordagem nutricional do SII contempla recomendações que incidem em hábitos alimentares saudáveis e alterações de estilo de vida. A evidência atual apoia que a dieta com baixo teor de substituir por FODMAP's possa ser benéfica em doentes com sintomas graves e contempla um programa de exclusão e reintrodução sequencial de cada uma das categorias substituir por FODMAP's, de forma a personalizar a dieta e identificar o limiar de tolerância individual para cada alimento. Outras dietas como a dieta de eliminação baseada em Ig G e as dietas com baixo teor de glúten, lactose, frutose e HC não estão recomendadas nesta patologia.

Por fim, a introdução de restrições deve ser avaliada e acompanhada de forma cuidadosa, de forma a garantir um aporte nutricional adequado, evitar deficiências nutricionais e proporcionar satisfação, melhoria dos sintomas e da qualidade de vida do doente com SII, sendo este último o objetivo primordial da nossa intervenção.



Bibliografia

1. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, et al. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo-controlled trial. *BMJ*. 2009; 339:b3154
2. Anderson JW, et al. Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev*. 2009;67(4):188-205.
3. Barrett JS, Gearry RB, Muir JG, Irving PM, Rose R, Rosella O, et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(8):874-82.
4. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, Shepherd SJ, Irving PM, Biesiekierski JR, et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(8):1366-73.
5. Biesiekierski JR et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(3):508-14.
6. Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, Lomer MC. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J. Hum. Nutr. Diet*. 2011;24(5):487-95.
7. Maslowski KM, et al. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol*. 2011; 12(1):5-9.
8. Slavin J. et al. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*. 2013; 5(4):1417-35.
9. Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):718-27.
10. Vazquez-Roque MI, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013;144(5):903-911.
11. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(1):67-75.
12. Tuck CJ, Muir JG, Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols: role in irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(7):819-34.
13. Brian E. Lacy et al. New and Emerging Treatment Options for Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;11(4):1-19
14. Quigley E. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(9):704-13.
15. Chey W. et al. Irritable Bowel Syndrome A Clinical Review *JAMA*. 2015;313(9):949-58.
16. El-Salhy M, Gundersen D. Diet in irritable bowel syndrome. *Nutr J*. 2015;14:14-36.
17. Peter R. Gibson, et al Food Components and Irritable Bowel



Syndrome Gastroenterology. 2015; 148(6):1158-1174.

18. Nagarajan N et al. The role of fiber supplementation in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and metaanalysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015; 27(9):1002-10.

19. National Institute for Health and Clinical Excellence. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. Clinical Guideline [CG61] Published date: 23 February 2008 Last updated: 04 April 2017.

20. Shah S. et al. Dietary Interventions and Irritable Bowel Syndrome: A Review of the Evidence Curr Gastroenterol Rep. 2016;18(8):41.

21. Zanwar VG, et al. Symptomatic improvement with gluten restriction in irritable bowel syndrome: a prospective, randomized, double blinded placebo-controlled trial. Intest Res. 2016; 14(4):343-350.

22. Rome IV - Functional Gastrointestinal Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. 4th ed. Vol. I. Raleigh, NC: The Rome Foundation. 2016.

23. McKenzie YA et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). J Hum Nutr Diet. 2016;29(5):549-75.

24. McRorie JW, McKeown NM. Understanding the physics of functional fibers in the gastrointestinal tract: an evidence-based approach to resolving enduring misconceptions about insoluble and soluble fiber. J Acad Nutr Diet. 2017;117(2):251-264.

25. Barrett JS. How to institute the low-FODMAP diet. J Gastroenterol

Hepatol. 2017;32 Suppl 1:8-10.

26. Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, Louis P, Fava F, Franciosi E, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and a probiotic restores bifidobacterium species: a randomized controlled trial. Gastroenterology. 2017; 153(4):936-947.

27. Dimidi E. et al. Irritable bowel syndrome and diet: where are we in 2018? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2017;20(6):456-463.

28. Petrut Anamaria et al. Diet in irritable bowel syndrome: What to recommend, not what to forbid to patients! World J Gastroenterol. 2017;23(21):3771-3783.

29. Michael Camilleri, Management Options for Irritable Bowel Syndrome. Mayo Clin Proc. 2018; 93(12):1858-1872.

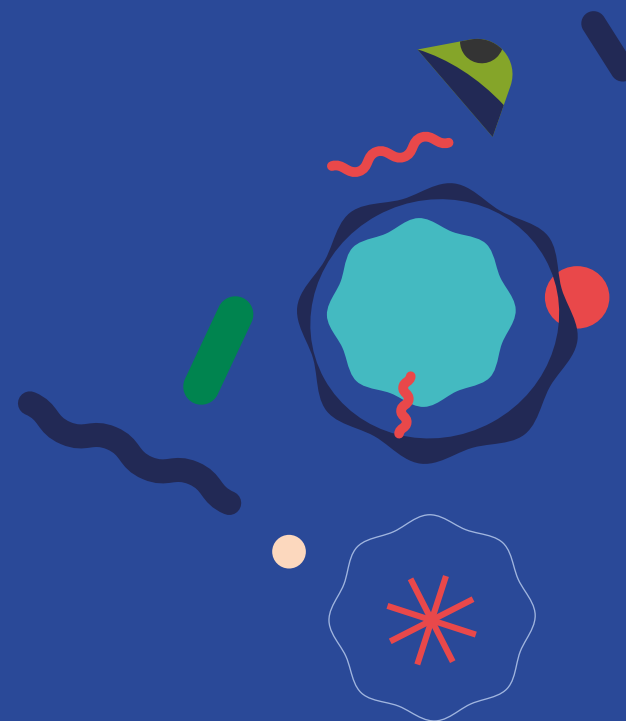
30. Makharia G. et al. Dieta e intestino. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines J Clin Gastroenterol. 2017;51(9):755-768.

31. Werlang M. Irritable Bowel Syndrome and Dietary Interventions Gastroenterology & Hepatology. 2019;15(1):16-26.

Capítulo

6.2

Manipulação
do microbioma



Manipulação do microbioma

Autores

Flávio Pereira
Margarida Carvalho



6-2.

Terapêutica não farmacológica: Manipulação do microbioma

Introdução

O tubo digestivo representa uma interface entre o ambiente externo e o ambiente interno do ser humano, ocorrendo colonização das várias mucosas por múltiplos microrganismos.

A população de microrganismos que colectivamente habitam um determinado ecossistema denomina-se microbiota e o conjunto de todos os genomas dos microrganismos num ecossistema designa-se por microbioma. Alguns microrganismos, os patobiontes, são seres endógenos tipicamente benignos, mas com capacidade patogénica, sob condições alteradas.

A melhoria das técnicas de identificação independentes dos clássicos métodos culturais, levou ao reconhecimento de uma vasta diversidade de espécies. O microbioma intestinal é composto por vários tipos de microrganismos, incluindo bactérias (que representam > 99%), archaea, fungos, protistas e vírus. A maioria dos microrganismos comensais reside no cólon (estimando-se até 10¹¹ bactérias) seguindo-se a pele (alojando cerca de 10¹⁰ bactérias).

Diversidade de microrganismos e diversidade funcional

A capacidade funcional e a complexa interacção entre o microbioma e o ser humano tem sido alvo de muita investigação nos últimos anos.

Atualmente, sabe-se que desempenham funções fundamentais, nomeadamente influência na maturação e homeostasia do sistema imunitário, na proliferação celular do hospedeiro



e na sua vascularização, na protecção contra o crescimento de microrganismos patogénicos, nas vias de transmissão neurológicas, na função endócrina do intestino, na densidade óssea, na produção de energia, na biossíntese de vitaminas, hormonas esteróides e neurotransmissores e no metabolismo de produtos da dieta, ácidos biliares, toxinas e xenobióticos.

Apesar da variação interindividual, a capacidade funcional da microbiota intestinal é relativamente consistente entre os indivíduos saudáveis. Um dos desafios da investigação nesta área é a definição de um estado de eubiose ideal.

Disbiose é o processo que ocorre quando, por um desequilíbrio entre a microbiota e o hospedeiro, existem alterações na diversidade e funções da mesma. Nos estados de disbiose observa-se uma ou mais das seguintes características: perda de microrganismos comensais, sobrecrecimento de microrganismos potencialmente patogénicos e diminuição da diversidade global. Esta é uma etiologia proposta para diversas patologias não só intestinais, como é o caso da SII mas também extra-intestinais como a Ansiedade e a Depressão. Contudo, os mecanismos exactos não estão totalmente esclarecidos.

O microbioma ao longo da vida

A colonização por microrganismos inicia-se no nascimento e é influenciada pelo tipo de parto. Os recém-nascidos de partos vaginais tendem a apresentar microrganismos semelhantes à flora vaginal, enquanto nos nascidos de cesariana predominam microrganismos colonizadores da pele.

No primeiro ano de vida, existe uma rápida expansão na diversidade de microrganismos e na funcionalidade dos mesmos. A composição da microbiota acaba por “estabilizar”, tornando-se

semelhante à microbiota do adulto, quando a amamentação cessa (e não com a introdução da comida sólida).

Na pré-adolescência (7 aos 12 anos), apesar do número de microrganismos e do microbioma se assemelharem aos do adulto, as comunidades microbianas são taxonomicamente e funcionalmente distintas. Microrganismos envolvidos na síntese de vitamina B12 e ácido fólico predominam nesta fase. A biossíntese de ácido fólico também se encontra aumentada na infância em oposição ao que ocorre na idade adulta.

Na idade adulta, a microbiota dos indivíduos saudáveis torna-se relativamente estável, predominando Bacteroides e Firmicutes e incluindo também pequenas quantidades de Actinobacterias, Proteobacterias, Verrucomicrobias, Archaea metanogénicas e Eucarya.

Nos idosos, a composição da microbiota torna-se instável e menos diversa, alterações que são associadas às co-morbilidades e declínio do sistema imunitário associado à idade.

O microbioma de cada pessoa é único, existindo variações impressionantes em termos de espécies de um indivíduo para outro.

O microbioma ao longo do tubo digestivo

A distribuição do microbioma ao longo do tubo digestivo varia de acordo com as condições químicas (pH, disponibilidade de oxigénio, concentrações de péptidos anti-microbianos e concentração de ácidos biliares) e físicas (velocidade do trânsito intestinal) dos diferentes segmentos.

A camada de muco que recobre o trato gastrointestinal, é um fator determinante na distribuição transversal da microbiota (do



lúmen para a mucosa) em cada segmento. A nível do estômago e cólon, distinguem-se duas camadas de muco, uma externa menos coesa que é extensamente colonizada por microrganismos e uma interna, sólida, que é praticamente estéril e enriquecida com efetores de imunidade inata e adaptativa formando uma barreira bioquímica. No intestino delgado, a camada de muco é descontínua e menos definida.

Os diferentes ambientes físicos e químicos existentes levam a que o número de microrganismos aumente gradualmente de proximal (esófago) para distal (cólon). O ambiente ácido e oxigenado do tubo digestivo superior limita a colonização microbiana para bactérias tolerantes a ambientes ácidos e aeróbias (como *Lactobacillus*, *Streptococcus* e *Fusobacteria*), enquanto que no cólon, onde o trânsito é mais lento e a disponibilidade de oxigénio reduzida, são favorecidos microrganismos fermentadores anaeróbios (como *Bacterioides*, *Firmicutes* e *Proteobacteria*).

Fatores que influenciam o microbioma intestinal

São vários os factores que afetam a composição do microbioma intestinal.

A idade, o sexo, as características genéticas e o sistema imunitário do próprio hospedeiro são fatores endógenos reconhecidos. Por outro lado, a dieta, os xenobióticos, as infecções e as exposições ambientais constituem fatores exógenos.

Os hábitos alimentares exercem uma forte influência na seleção da microbiota intestinal, verificando-se alterações muito precoces em resposta à modificação da dieta. A dieta mediterrânica, rica em frutas, vegetais, cereais não refinados e peixe e com baixo consumo de carnes vermelhas está associada a benefícios na microbiota intestinal. Uma dieta rica em

FODMAP's (oligossacáridos, dissacáridos, monossacáridos e polióis fermentáveis) tem sido extensamente associada a SII por promover a hipersensibilidade visceral, aumentar a motilidade intestinal e promover a disbiose intestinal. Assim, a modificação da dieta deve ser considerada como uma medida adjuvante na prevenção da disbiose intestinal e uma dieta pobre em FODMAP's tem efeitos benéficos nos sintomas associados à SII.

Os xenobióticos constituem um fator de influência frequente, sendo importante realçar o papel dos inibidores da bomba de prótons (IBP) e dos antibióticos. A terapêutica com IBP leva ao aumento do pH gástrico para valores acima de 3.5-5.0, o que pode afetar a composição da microbiota e conduzir ao desenvolvimento de infecções entéricas, como é o caso da infeção a *Clostridioides difficile* (CD). Deve, por isso, fazer-se uma prescrição racional destes fármacos pelos efeitos secundários não negligenciáveis que apresentam. Os antibióticos são fármacos poderosos contra bactérias patogénicas mas o seu uso também afeta os microrganismos comensais, resultando numa perda de diversidade, alterações na capacidade metabólica e redução da capacidade de resistência a patógenos. Evidências crescentes sugerem que, após a utilização de antibióticos, o microbioma pode ser ligeiramente alterado por longos períodos, mas existem algumas estirpes que se podem perder indefinidamente.

As infecções entéricas constituem outro fator de risco para disbiose intestinal e são outra hipótese considerada na patogénese da SII.

Probióticos, prebióticos e simbióticos

Probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios ao hospedeiro. *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* são as estirpes



mais frequentemente utilizadas como probióticos, embora *Saccharomyces boulardii*, estirpes de *Escherichia coli* e *Bacillus* também sejam usadas.

O termo prebiótico é um conceito mais recente e refere-se a um substrato (polissacarídeos e oligossacarídeos não digeríveis) que é selectivamente utilizado pelos microrganismos do hospedeiro, resultando em alterações na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal, conferindo também benefícios para a saúde do indivíduo. Alguns alimentos contêm prebióticos naturais como é o caso dos espargos, dos alhos e das cebolas.

Quando é feita uma combinação de um probiótico com um prebiótico na mesma formulação denomina-se por simbiótico.

A manipulação da microbiota com a utilização de probióticos tem sido uma arma terapêutica extensamente estudada nas patologias onde a disbiose se encontra implicada como fator etiológico. Existem diversas formulações de probióticos, prebióticos e simbióticos disponíveis no mercado.

Transplante de microbiota fecal

O que é?

O transplante de microbiota fecal (TMF) consiste na transferência de matéria fecal com microbiota intestinal de um dador saudável para o trato gastrointestinal de um doente com o objetivo de restaurar o seu microbioma intestinal. Dada a possível influência da disbiose no desenvolvimento ou agravamento de sintomas de SII, o TMF pode constituir uma alternativa terapêutica promissora.

O TMF é geralmente realizado num centro de referência sob supervisão de um gastroenterologista.

O dador

Apenas adultos sem doenças agudas ou crónicas podem ser dadores de fezes, e assim estes dadores são submetidos a um criterioso protocolo de rastreio, tal como acontece na doação de sangue. A seleção de um dador requer a exclusão de doenças/ condições que apresentem: uma possível transmissão por via sanguínea ou fecal, um risco aumentado de transmissão de infeções, uma associação a disbiose ou um possível papel fisiopatológico da microbiota intestinal. Na tabela 1, são listadas as condições que devem levar a exclusão permanente ou transitória de um potencial dador de fezes e, na tabela 2, os testes a realizar nas fezes do dador para excluir infeções clinicamente não aparentes.

Os dadores de fezes podem ser familiares/amigos/conhecidos do doente ou pessoas anónimas.

Dado o rigoroso protocolo de exclusão, o recrutamento de voluntários é difícil, pelo que a criação de um banco de amostras de fezes (como existe para o sangue ou os gâmetas) poderia ser vantajosa.

Alguns estudos dedicaram ainda alguma atenção às características do microbioma do dador. Num estudo incluindo 10 doentes com SII, verificou-se que as fezes de dadores que induziram resposta sintomática apresentavam níveis significativamente mais elevados do filo Actinobacteria e do género *Bifidobacterium* (pertencente ao filo Actinobacteria) em comparação com as fezes dos doentes ou com as fezes de dadores que não induziram resposta sintomática.



Tabela 1. Condições que devem levar a exclusão permanente ou transitória como dador potencial de fezes

Doença inflamatória intestinal, Síndrome intestino irritável, Diarreia crónica, Obstipação crónica
Neoplasia maligna ativa ou passada e/ou doentes medicados com quimioterapia sistémica
Doença psiquiátrica (perturbação do humor ou do espectro do autismo, esquizofrenia, Asperger)
Doença neurológica/neurodegenerativa crónica (Parkinson, esclerose múltipla)
Doença auto-imune e/ou doentes medicados com terapêutica imunossupressora
HIV, Vírus Hepatites A, B, C ou E, ou exposição conhecida nos últimos 12 meses
Vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV), Sífilis (TPHA), Citomegalovírus e Vírus Epstein-Barr (sobretudo se o receptor for negativo)
Síndromes de dor crónica (fibromialgia)
Obesidade (IMC > 30 mg/m ²), Síndrome metabólico
Alergias major (alergias alimentares, múltiplas alergias)
Infeção gastrointestinal nos últimos 6 meses

Viagens a países com baixos níveis de higiene ou de alto risco de diarreia endémica ou de infeção por bactérias multiresistentes nos últimos 6 meses

Realização de tatuagens ou piercings nos últimos 6 meses

Comportamentos sexuais de risco

Toxicodependência

Antibioterapia nos últimos 3 meses

Uso crónico de medicamentos que podem afetar o microbioma (inibidores da bomba de protões)



Tabela 2. Testes de avaliação nas fezes do dador

Pesquisa de ovos e parasitas (ex: amoeba)
Exame bacteriológico (ex: Escherichia coliColi entero-hemorágica, Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter)
<i>Clostridioides difficile</i>
Bactérias multirresistentes (ex: Bactérias produtoras de beta-lactamases de largo espectro, Bactérias gram-negativas multi-resistentes tipo 3 e 4, Enterococcus resistente a vancomicina, <i>Staphylococcus Aureus</i> Resistente à Metilina)
<i>Helicobacter pylori</i> (se administração de microbiota fecal por via nasogástrica ou cápsulas orais)
Calprotectina >50 mg/kg

Preparação das fezes

Idealmente, o TMF deve usar amostras de fezes frescas (evacuadas até 6h antes do procedimento). Em alternativa, podem ser usadas amostras de fezes congeladas.

A quantidade de fezes necessária não está estabelecida. Nos ensaios controlados randomizados de TMF no SII, foram usados 30-80g de fezes nas administrações únicas (por via nasojejunal ou colonoscopia).

De acordo com a via de administração, as fezes são geralmente diluídas em soro fisiológico, homogeneizadas (manualmente ou

numa liquidificadora) e filtradas (numa compressa, num filtro de café ou num coador). Posteriormente, são infundidas diretamente no trato gastrointestinal ou processadas para produção de preparações encapsuladas.

Administração

A via de administração ideal das fezes é ainda desconhecida.

Nos estudos realizados, foram utilizadas várias formas de administração: sonda nasogástrica ou nasojejunal, endoscopia alta, cápsulas orais, colonoscopia, enema.

A utilização de cápsulas orais é de administração simples e evita a realização de exames invasivos; contudo, os dois ensaios controlados randomizados com cápsulas de microbiota fecal não mostraram resultados superiores ao placebo. Já ensaios com instilação de microbiota fecal por via nasojejunal ou colonoscopia mostraram melhoria sintomática superior em comparação com o placebo. O TMF por sonda nasogástrica, nasojejunal ou por endoscopia alta apresenta a vantagem de não necessitar de preparação intestinal prévia (como na colonoscopia); porém, foram relatados alguns casos de pneumonia de aspiração (em doentes submetidos a TMF por infeção por *Clostridioides difficile*).

O receptor

A realização de TMF requer consentimento informado pelo doente.

Os doentes submetidos a TMF pelo trato digestivo superior necessitam de estar em jejum e são geralmente medicados previamente com inibidor da bomba de prótons de forma a prevenir a lise bacteriana induzida pela acidez gástrica.



Nos casos de administração de microbiota fecal por colonoscopia, os doentes realizam previamente a preparação intestinal standard, e são medicados com loperamida (4-8mg) para atrasar o trânsito intestinal e promover a retenção do TMF.

Geralmente, os doentes selecionados para TMF não devem ter realizado recentemente ciclos de antibioterapia (<8-12 semanas).

Eficácia e Segurança

Atualmente, o TMF é uma opção bem estabelecida no tratamento da infeção por *Clostridioides difficile*, estando recomendado em doentes com múltiplas recorrências (>2) após falência dos esquemas antibióticos.

Na última década, aumentou o interesse pelo TMF como potencial tratamento de uma variedade de condições, entre elas a SII.

Até à data, foram desenvolvidos cinco ensaios randomizados controlados sobre TMF em doentes com SII, cujas características se encontram sumariadas na Tabela 3. Estes ensaios foram já analisados em duas revisões sistemáticas com meta-análise. Todos os ensaios definiram SII segundo os critérios de Roma III. No entanto, os estudos apresentaram uma heterogeneidade significativa entre si, apresentando diferenças na inclusão de doentes (subtipos de SII distintos), no objetivo primário, no modo de administração do TMF e no grupo controlo, entre outros.

No global dos cinco ensaios, o TMF não apresentou uma melhoria significativa dos sintomas relacionados com a SII em comparação com o grupo controlo. Numa análise de sub-grupos, com base em dois ensaios e num conjunto de 100 doentes, as cápsulas de placebo apresentaram uma maior taxa de resposta em relação às cápsulas de microbiota fecal (64% vs 32%, $p=0,28$). Por outro

lado, com base em dois ensaios com 103 doentes, o TMF por colonoscopia apresentou maior taxa de resposta em relação ao placebo (61% vs 35%, $p=0,71$).



Tabela 3. Características dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram o TMF no SII

	Amostra	Subtipos SII	Objetivo primário	Modo de administração	Grupo Controlo	Resultado
Aroniadis 2018	48	SII-D	Redução do score IBS-SSS ≥ 50 pontos às 12 sem	Cápsulas orais	Excipientes sem microbiota	Favorece placebo (p=0,02)
Halkjaer 2018	52	33,3% SII-O 29,4% SII-D 37,3% SII-M	Redução do score IBS-SSS ≥ 50 pontos às 12 sem	Cápsulas orais	Excipientes sem microbiota	Sem diferença estatística
Holvoet 2018	64	SII com distensão abdominal (sem obstipação)	Melhoria dos sintomas globais e distensão abdominal às 12 sem (Sim vs Não)	Sonda nasojejunal	Fezes do próprio doente	Favorece TMF (p=0,004)
Johnsen 2018	86	53% SII-D 47% SII-M	Redução do score de IBS-SSS ≥ 75 pontos às 12 sem	Colonoscopia	Fezes do próprio doente	Favorece TMF (p=0,049)
Holster 2019	17	25% SII-O 56,2% SII-D 18,8% SII-M	Redução do score GSRS-IBS $\geq 30\%$ aos 6 meses	Colonoscopia	Fezes do próprio doente	Sem diferença estatística

Legenda: SII-D: SII com diarreia; SII-O: SII com obstipação; SII-M: SII com padrão misto (diarreia e obstipação); IBS-SSS: Irritable bowel syndrome

severity scoring system; GSRS-IBS: gastrointestinal symptom rating scale – Irritable bowel syndrome version; TMF: Transplante de microbiota fecal.

Tal como acontece noutros estudos com doentes com SII, também nos ensaios sobre TMF se verificaram elevadas taxas de resposta com o placebo (29-79%).

Em relação ao perfil de segurança, não se verificaram diferenças na taxa global de efeitos adversos entre o TMF e o grupo controlo nos ensaios controlados randomizados. De forma geral, o TMF foi bem tolerado. Destaca-se apenas um ensaio (de TMF com cápsulas orais) em que a diarreia foi mais frequente no grupo submetido a TMF em comparação com o grupo controlo (23% vs 0%, p=0,03).

Em conclusão, a evidência atualmente disponível não apoia o recurso ao TMF para tratar sintomas da SII, pelo que a sua aplicação na SII se deve limitar a contextos de investigação.

Mais estudos controlados randomizados e com amostras maiores são necessários para averiguar o benefício do TMF na SII em geral ou nalgum subtipo em particular. É igualmente fundamental o fomento da investigação sobre o microbioma intestinal de forma a esclarecer o seu papel na fisiopatologia da SII e a desenvolver terapêuticas dirigidas.



Bibliografia

1. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393-1407.
2. Susan VL et al. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*. 2016;(24):2369-2379.
3. Guarner F, Co-chair MES, Israel RE, et al. Probiotics and prebiotics World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2017;(February).
4. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. CONSENSUS The International Scientific Association and scope of prebiotics. *Nat Publ Gr*. 2017;14(8):491-502.
5. Gorkiewicz, Gregor, Moschen A. Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease. *Virchows Arch*. 2018;(472):159-172.
6. Dale, Hanna Fjeldheim; Rasmussen, Stella Hellgren; Asiller, Özgün Ömer and Leid GA. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients*. 2019;(11):1-15.
7. Wilson B, Rossi M, Dimidi E, Whelan K. Probiotics in irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2019;(00):1-14.
8. Ortigão R, Dinis-ribeiro M. Gastrointestinal Microbiome – What We Need to Know in Clinical Practice. *GE Port J Gastroenterol*. 2020;(27):336-351.
9. Niu H, Xiao J. The efficacy and safety of probiotics in patients with irritable bowel syndrome: Evidence based on 35 randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2020;75(80):116-127.
10. König J, Siebenhaar A, Högenauer C, et al. Consensus report: faecal microbiota transfer – clinical applications and procedures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):222-239.
11. Myneedu K, Deoker A, Schmulson MJ, Bashashati M. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J*. 2019;7(8):1033-1041.
12. Herndon CC, Wang YP, Lu CL. Targeting the gut microbiota for the treatment of irritable bowel syndrome. *Kaohsiung J Med Sci*. 2019;(October):1-11.
13. Shaukat A, Brenner DM. Fecal Microbiota Transplant for Irritable Bowel Syndrome: Panacea or Placebo? *Am J Gastroenterol*. 2019;114(7):1032-1033.
14. Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, et al. Bifidobacterium-Rich Fecal Donor May Be a Positive Predictor for Successful Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Digestion*. 2017;96(1):29-38.
15. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(1):17-24.
16. Ianaro G, Eusebi LH, Black CJ, Gasbarrini A, Cammarota G, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(3):240-248.
17. Sha S, Liang J, Chen M, et al. Systematic review: Faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1003-1032.



18. Holvoet T, Joossens M, Jerina B, et al. 617 - Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome with Predominant Abdominal Bloating: Results from a Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Gastroenterology*. 2018;154(6):S-130.
19. Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation the answer for irritable bowel syndrome? A single-center experience. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1831-1832.
20. Aroniadis OC, Brandt LJ, Oneto C, et al. Faecal microbiota transplantation for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(9):675-685.
21. Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: Results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut*. 2018;67(12):2107-2115.
22. Holster S, Lindqvist CM, Repsilber D, et al. The effect of allogenic versus autologous fecal microbiota transfer on symptoms, visceral perception and fecal and mucosal microbiota in irritable bowel syndrome: a randomized controlled study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(4):1-11.
23. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1-e48.
24. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(S2):1-26.
25. Xu D, Chen VL, Steiner CA, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(7):1043-1050.

Capítulo

6.3

Abordagens
complementares





6.3. Terapêutica não farmacológica: Abordagens complementares

Medicina Complementar e Alternativa

A medicina complementar e alternativa (MCA) é definida como um conjunto de sistemas, práticas e produtos de uso clínico que historicamente não foram incorporados pela medicina convencional, sendo a sua prática influenciada por fatores culturais, éticos, sociais, regionais, educacionais e económicos. São exemplos de MCA o uso de ervas medicinais, a homeopatia, a acupuntura, métodos manipulativos e corporais e a medicina energética.

Embora exista alguma evidência sobre a sua eficácia na SII, a maior parte é oriunda de estudos de fraca qualidade. Apesar disto, a existência destas práticas não deve ser ignorada, uma vez que se estima que entre 15 a 50% dos doentes com SII recorra a MCA, provavelmente relacionada com a cronicidade e a refratariedade ao tratamento farmacológico; contudo, esta utilização é frequentemente omitida na anamnese.

Tendo em conta a dificuldade no tratamento de doentes com SII, a frequência da utilização de MCA e a sua possível interação com os tratamentos farmacológicos convencionais, torna-se fundamental o seu conhecimento por parte de qualquer médico que lide com doentes com SII. Simultaneamente, devem ser consideradas modalidades integrativas, que aliem a terapêutica convencional à MCA, de modo a permitir o melhor controlo sintomático e qualidade de vida de doentes com SII.



1. Ervas medicinais

As ervas medicinais são das práticas de MCA mais comumente utilizadas pelos doentes com SII. Estão disponíveis sob a forma de uma única erva ou preparados de múltiplas ervas. Em relação à SII, as ervas medicinais mais estudadas são o óleo essencial de hortelã-pimenta, a curcuma e a alcachofra, bem como as combinações de ervas tradicionais Chinesas (incluindo a Tong Xie Yao Fang), a mistura tibetana complexa Padma Lax e a STW5 (combinação de 9 ervas). A título de exemplo, a preparação Tibetana poderá ter algum papel em doentes com SII-O, enquanto a Tong Xie Yao Fang poderá ter papel na SII-D.

Para a maioria dos componentes a sua ação farmacológica é desconhecida, enquanto alguns componentes apresentam efeitos antagonistas da acetilcolina e da histamina, com potenciais efeitos adversos a nível do sistema nervoso central, fígado e rim. Um dos maiores problemas destas formulações relaciona-se com a sua fraca regulamentação e a falta de controlo de qualidade.

No geral, os dados em relação a cada uma das ervas medicinais são limitados, em parte devido ao pequeno número de estudos disponíveis para cada formulação, e de muito fraca qualidade. Como resultado, embora alguns estudos mostrem benefício da utilização de algumas destas ervas medicinais, a sua evidência é insuficiente, pelo que as orientações internacionais não recomendam a sua utilização no tratamento de doentes com SII. Contudo, não pode ser descartado que alguns produtos sejam eficazes, sendo necessários mais estudos de elevada qualidade.

2. Óleo essencial de hortelã-pimenta

A exceção ao referido anteriormente é o óleo de hortelã-pimenta, obtido a partir das folhas da planta florida, *Mentha piperita*

Linnaeus. O seu principal componente é o mentol, uma substância com efeito antiespasmódico no músculo liso do sistema digestivo, com potencial papel no tratamento da dor e desconforto abdominal associada à SII. O seu principal efeito secundário é o refluxo gastro-esofágico, associado ao relaxamento do esfíncter esofágico inferior, pelo que é recomendada a sua utilização na forma de cápsulas gastrorresistentes.

No total, existem 7 estudos controlados e randomizados mostrando uma diferença estatisticamente significativa na eficácia a favor do óleo essencial de hortelã-pimenta em relação ao placebo. Contudo, embora os resultados sejam consistentemente favoráveis, a evidência é de fraca qualidade. Como resultado, orientações internacionais sugerem, com grau de recomendação fraco ou condicional, o uso do óleo essencial de hortelã-pimenta como opção terapêutica em doentes com a SII.

3. Homeopatia

Existem muito poucos estudos sobre o papel da homeopatia no tratamento de doentes com SII, sendo a maioria de muito fraca qualidade, pelo que não se podem retirar conclusões sólidas sobre a sua eficácia e segurança no tratamento de doentes com SII.

4. Intervenções corpo-mente

As intervenções corpo-mente, tradicionalmente aplicadas por psicoterapeutas, atuam alterando a perceção dos estímulos stressores e diminuindo o estado de alerta.

4.1. Hipnoterapia

Desde a publicação de Whorwell, a hipnoterapia tem suscitado interesse na comunidade gastroenterológica. A hipnoterapia pode definir-se como a indução de um estado alterado de consciência (transe), no qual o indivíduo se torna altamente sugestível



à ação terapêutica. O seu mecanismo de ação permanece mal esclarecido, colocando-se como hipóteses a alteração das crenças sobre os sintomas gastrintestinais e uma mudança do foco destes mesmos sintomas. Adicionalmente, a hipnoterapia parece ter tradução fisiológica, como demonstram o efeito relaxante na motilidade cólica e as alterações no conteúdo fecal.

Estudos randomizados controlados mostraram benefício na sintomatologia gastrintestinal, ansiedade, depressão e qualidade de vida. Porém, numa meta-análise da Cochrane, apenas a melhoria dos sintomas gastrintestinais atingiu significância estatística. De referir ainda que estes efeitos benéficos foram demonstrados na população com SII grave, de longa duração e refratária a outras intervenções, pelo que uma generalização dos resultados pode ser imprudente. A hipnoterapia em grupo parece alcançar resultados semelhantes à individual.

A hipnoterapia é recomendada por: World Gastroenterology Organization (WGO), Canada Association of Gastroenterology (CAG), American College of Gastroenterology (ACG) e National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

4.2. Meditação

A meditação engloba várias técnicas que têm como objetivo treinar a atenção, que na maioria dos doentes com SII se encontra focada nos sintomas gastrintestinais. De entre as várias técnicas, a técnica de mindfulness é a que tem recebido mais atenção. Porém, a evidência neste campo é limitada e a maioria dos estudos apresenta falhas metodológicas, o que dificulta a sua interpretação.

De entre os estudos mais robustos, destaca-se o estudo randomizado controlado de Zernicke et al, que mostrou superioridade no controlo da sintomatologia face à terapêutica

médica. Porém, este efeito não foi sustentado no tempo e a taxa de abandono foi elevada.

Em suma, apesar de conceptualmente promissoras, as técnicas de meditação não possuem atualmente evidência robusta que permita a sua recomendação.

4.3. Terapia cognitivo-comportamental (TCC)

Aplicadas na SII desde 1980, as terapias cognitivo-comportamentais apresentam, a par da hipnoterapia, o maior volume de evidência. Através das TCC, pretende-se que, de forma estruturada, o doente identifique, racionalize e altere crenças e padrões de ação. Na SII, a interpretação da dor abdominal como um sintoma grave é um dos racionais para aplicação da técnica.

De um modo global, a evidência mostra que as TCC são superiores à terapêutica médica.

Numa meta-análise com 18 estudos randomizados controlados, Xiong et al mostraram superioridade das TCC na redução de sintomatologia gastrintestinal face à terapêutica médica. Ainda assim, o pequeno volume e a heterogeneidade da amostra, bem como o seguimento de apenas 1 ano, dificultam a generalização dos dados. Tal como no mindfulness, a taxa de abandono é elevada, o que pode representar um problema na prática clínica.

As técnicas cognitivo-comportamentais são recomendadas por: WGO, CAG, ACG e NICE.

4.4. Relaxamento

A literatura dedicada às técnicas de relaxamento na SII é escassa e data do final do século XX; estudos de pequena dimensão mostraram uma redução dos sintomas gastrintestinais num período de seguimento de 1 ano. Porém, face ao valor amostral, a interpretação destes dados deve ser cautelosa. A ACG recomenda a utilização desta terapia.



4.5. Terapias multimodais

A combinação de várias modalidades parece resultar numa redução sustentada da sintomatologia. Porém, se esse benefício se deve à utilização de várias terapias ou a uma duração total superior de terapia não está esclarecido. A ACG recomenda a utilização destas terapias.

5. Acupuntura

A acupuntura, ao modular o sistema nervoso visceral, pode ter um papel na SII. Uma meta-análise conduzida por Chao e Zhang mostrou uma melhoria clínica face ao grupo controlo. Porém, algumas limitações podem ser apontadas, nomeadamente o pequeno volume amostral e ausência de dados a longo prazo. Assim, serão necessários estudos adicionais para que se possam fazer recomendações.

Bibliografia

1. Chang FY, Lu CL. Treatment of Irritable Bowel Syndrome using Complementary and Alternative Medicine. *Journal of Chinese Medical Association*. 2009; 72:294-300.
2. Ford A, Moayyedi P, Quigley E et al. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *American Journal of Gastroenterology*. 2018; 113:1-18.
3. Moayyedi P, Andrews C, Vanner C, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2019; 2:6-29.
4. Peckham EJ, Cooper K, Tew G et al. Homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019; 9(9):CD009710.
5. Grundmann O, Yoon S. Complementary and alternative medicines in irritable bowel syndrome: An integrative view. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20:346-362.
6. Whorwell PJ et al. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable-bowel syndrome. *Lancet*. 1984; 2: 1232–1234.
7. Webb AN, Kukuruzovic R, Catto-Smith AG, Sawyer SM. Hypnotherapy for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007; (4):CD005110.
8. Zernicke, K.A., Campbell, T.S., Blustein, P.K. et al. *Int.J. Behav. Med*. 2013; 20: 385.
9. Li L, Xiong L, Zhang S, Yu Q, Chen M. Cognitive-behavioural

therapy for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. J Psychosom Res. 2014; 77:1–12.

10. Chao GQ, Zhang S. Effectiveness of acupuncture to treat irritable bowel syndrome: A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014; 20(7): 1871-1877.

