



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UnICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO**

**A INFLUÊNCIA DAS COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS NO
DESENVOLVIMENTO DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL:
UMA REVISÃO DA LITERATURA.**

**ISADORA BRAZ E MARIA OLIVIA ARAÚJO
ORIENTADORA: SIMONE GONÇALVES DE ALMEIDA**

Brasília, 2020

Data de apresentação: 16/12/2020

Local: Sala 1

Membro da banca: Ana Lúcia Ribeiro Salomon e Ana Cristina de Castro Pereira Santos

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, houve uma crescente problemática mundial na saúde acerca das doenças inflamatórias intestinais (DII) e as comorbidades psiquiátricas. Acerca disso, análises da patobiologia da síndrome do intestino irritável (SII) e da doença inflamatória intestinal se cruzaram em vários domínios, segundo Bonaz *et al.* (2013) e dessa forma, as alterações no eixo intestino-cérebro têm sido consideradas um pilar na visão moderna.

Os critérios diagnósticos atualmente utilizados na pesquisa clínica e, até certo ponto na prática clínica, são os critérios de Roma III (MORAES-FILHO *et al.*, 2015, p.1) e os critérios de Roma IV denominado em 2016 após revisão (HETTERICH *et al.* 2020) A Síndrome do Intestino Irritável pode ser classificada em: (SII-C) em que a constipação é predominante, (SII-D) em que a diarreia é predominante, (SII-M) em que os dois sintomas associados e a (SII) em que não há diarreia e constipação associada. Para esse diagnóstico, é importante, sempre que possível, definir o padrão intestinal predominante (MORAES-FILHO *et al.* 2015). A SII, por ser considerada um distúrbio multifatorial, não possui a sua fisiopatologia totalmente compreendida, entretanto, a desregulação do eixo intestino-cérebro é representante nessa síndrome podendo assim influenciar em anormalidades no sistema nervoso entérico, autônomo e/ou central gerando diferentes tipos de alterações nesses sistemas (MORAES-FILHO *et al.*, 2015, p. 2). Um estudo recente mostra evidências de que a microbiota é de suma importância na comunicação desse eixo, e que a denominação eixo intestino-cérebro-microbiota vem sendo cada vez mais adotada (CRUZ, 2016).

No momento se consolida a relação entre dieta e psiquiatria tanto quanto para a cardiologia, endocrinologia e gastroenterologia. Em paralelo, o desbalanço da microbiota intestinal também parece desempenhar importante papel nos distúrbios psiquiátricos, sendo que a suplementação de pacientes com culturas probióticas desponta como uma possibilidade terapêutica (MORAES *et al.*, 2019, p.2). Wang *et al.* (2016 apud SILVA, 2017, p. 6) elencam os principais efeitos do uso de probióticos apresentados em diversos estudos sobre o sistema nervoso central por mecanismos

diretos e indiretos. Dessa forma, diante do vasto ecossistema biológico, microrganismos probióticos e seus efeitos sobre o organismo e recentemente sobre o sistema nervoso central têm sido cada vez mais enfatizados (SILVA, 2017, p.4).

Diante do exposto, este estudo teve como objetivo compreender a influência das doenças psiquiátricas no desenvolvimento da Síndrome do Intestino Irritável, a relação que a microbiota possui com o eixo intestino-cérebro, os possíveis tratamentos que podem reduzir os sintomas sentidos pelos pacientes, como o uso de probióticos, e que impactam na qualidade de vida dos mesmos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de revisão de literatura.

As literaturas pesquisadas foram artigos originais, artigos de revisão, trabalhos de conclusão de mestrado e doutorado.

Foram selecionados 59 artigos e trabalhos publicados entre 2010 a 2020.

Para a realização das pesquisas foram empregados os idiomas português e inglês. Em bases de dados bibliográficas como: Scielo, PubMed e Google Acadêmico.

Os descritores em ciências da saúde (DeCS) utilizados foram: síndrome do intestino irritável (*Irritable bowel syndrome*), probióticos (*probiotics*), tratamento para SII (*IBS treatment*), saúde mental (*mental health*), ansiedade (*anxiety*), depressão (*depression*), microbiota intestinal (*gut microbiota*), probióticos e SII (*probiotics and IBS*), tratamento (*treatment*) e FODMAPS.

Os dados coletados foram analisados, a fim de verificar sua relevância para a área estudada, sobretudo estudos recentes e com resultados assertivos ao objetivo do trabalho.

Foram incluídos artigos e trabalhos com delineamento experimental, observacional e de revisão da literatura, realizados em humanos e animais. Portanto, os estudos revisados apoderam-se de público-alvo, indivíduos adultos com algum distúrbio psiquiátrico, em que adquiriram ou já possuíram a síndrome do intestino irritável. Ademais, animais saudáveis ou *germe free* que desenvolveram as patologias da pesquisa e que tiveram melhora com o tratamento proposto.

Os estudos abordaram temas como: a saúde mental e as inflamações intestinais, a relação das comorbidades psiquiátricas com o desenvolvimento da SII, o uso dos probióticos no tratamento da síndrome e conseqüentemente a melhora mental, a disbiose intestinal no desenvolvimento da SII, a relação do eixo intestino-cérebro nos distúrbios psiquiátricos, como, ansiedade e depressão, as doenças inflamatórias intestinais, a alimentação como forma de ajuda para o aparecimento da SII.

Os critérios de exclusão dos estudos foram a partir da análise de artigos que possuíam como foco a influência das comorbidades psiquiátricas no desenvolvimento de doenças crônicas, síndrome metabólica, fibromialgia, a obesidade como fator no desenvolvimento da SII e patologias mentais, doenças psiquiátricas degenerativas e autoimunes.

Em seguida, empreendeu-se uma leitura minuciosa e crítica dos manuscritos para identificação dos núcleos de sentido de cada texto e posterior agrupamento de subtemas que sintetizassem as produções.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 A fisiopatologia da Síndrome de Intestino Irritável (SII)

A Síndrome do Intestino Irritável é uma doença funcional do trato gastrointestinal definida de acordo com o seu padrão de sintomas (dor ou desconforto abdominal recorrente associada a alterações dos hábitos intestinais), cronicidade e ausência de doença orgânica detectável (BASTOS, 2016).

Os sintomas dos indivíduos com a SII decorrem de um pluralismo fisiopatológico, no qual interagem simultaneamente distúrbios motores, hipersensibilidade visceral, alterações na microbiota intestinal e distúrbios na regulação das conexões do sistema nervoso central com o sistema nervoso entérico, ao mesmo tempo em que a predisposição genética e influências psicossociais podem modular a percepção e a intensidade dos sintomas (BASTOS, 2016). Além disto, sistema endócrino relacionado ao estresse, desregulação imunológica, eixo intestino-cérebro, funções da mucosa, sensibilização do nervo, maleabilidade pós-infecciosa, expressão alterada, liberação de mucosa, mediadores imunológicos, perfis de expressão gênica alterados e

hipersensibilidade alimentar parecem ser fatores contribuintes que predisõem os indivíduos (CHONG *et al.* 2019; ENCK *et al.* 2016).

A SII pode ser diagnosticada em todo o mundo usando os critérios de Roma IV, quando o paciente se queixa do sintoma principal de dor abdominal recorrente que ocorreu durante os últimos 3 meses, pelo menos uma vez por semana. Ademais, dois dos três critérios a seguir devem ser atendidos: reclamações associadas à defecação, à mudança na frequência de defecação e à mudança na consistência das fezes. (HETTERICH *et al.* 2020).

Segundo Hetterich *et al* (2020, p. 2), de acordo com os critérios de Roma IV, a SII pode ser classificado em quatro subgrupos diferentes: SII-D (diarreia): >25% das fezes são fluidas, sem componentes sólidos, <25% são componentes sólidos. SII-C (constipação): > 25% das fezes são coágulos sólidos separados, <25% de fluido, sem componentes sólidos. SII-M (mista): >25% das fezes são fluidas, sem componentes sólidos e >25% são coágulos sólidos separados. SII-U (não classificado): não claramente alocável. Além disso, outras doenças (incluindo doenças funcionais gastrointestinais, como dispepsia funcional e doença do refluxo gastroesofágico) que podem causar os sintomas típicos de SII, devem ser excluídos. Embora uma proporção substancial de pacientes experimente remissão espontânea ao longo do tempo, não há atualmente nenhum tratamento que cura SII, o alívio dos sintomas é o que pode ser mais alcançado. (ENCK *et al.* 2016).

A figura 1 é um exemplo de síndrome do intestino irritável (SII) e suas associações com outras condições clínicas, intestinais, e extraintestinais e psiquiátricas. As doenças listadas são resultantes de uma sobreposição com os sintomas da SII relatadas na literatura. Os diferentes componentes devem ser vistos como camadas de complexidade: os subtipos de SII (IBS) fazem parte do grupo de distúrbios intestinais funcionais, logo fazem parte de todos os tipos de distúrbios funcionais e, novamente, fazem parte de uma camada de distúrbios psiquiátricos.

de ácido biliar ou em resposta à liberação hormonal da corticotropina (CRH) e da colecistoquinina (CCK) ou por estímulos exógenos, como estresse emocional e fome, entretanto, esse aumento é mais acentuado na SII. (MARQUES, 2012). Segundo Distrutti (2016) as alterações nos hábitos intestinais estão provavelmente relacionadas com a desregulação do sistema autônomo no intestino, ao passo que, os sintomas de desconforto abdominal como a dor, envolvem também a comunicação bidirecional do eixo intestino-cérebro. Marese *et al.* (2019), acrescentam que o desequilíbrio da microbiota intestinal com a predominância de microrganismos patogênicos faz com que haja aumento da liberação de toxinas, inflamação e permeabilidade do epitélio intestinal ativando o sistema nervoso parassimpático e os neurônios aferentes da medula espinhal que são responsáveis por articular o SNC e o SNE, regulando as propriedades epiteliais do intestino. Morau *et al.* (2016) concluíram em estudo que a alteração na formação ou na quantidade de bactérias que constitui a microbiota intestinal e a mudança no processo de fermentação do cólon podem realizar um importante papel no desenvolvimento dos sintomas da SII.

As alterações no equilíbrio da microbiota intestinal são um fator relevante para a sintomatologia na Síndrome do Intestino Irritável. Nesses pacientes, podem ser observados o aumento de *Firmicutes* em relação a *Bacteroidetes* e a demasia de *Streptococo* e *Ruminococcus*, enquanto *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são reduzidos. Além da disbiose, a SII está relacionada com o metabolismo de Triptofano (Trp) via Quinurenina (KP). A razão KP: Trp é relacionada à gravidade dos sintomas da SII, a ativação da IFN- γ e subsequente oxidação de IDO1 (enzima limitadora da taxa de KP) de Trp pode ser um recurso patogênico da SII. Ademais, um distúrbio do sistema serotoninérgico está associado à fisiopatologia da SII.

A modulação serotoninérgica através do aumento agudo de Trp em paciente com SII provocou sintomas gastrointestinais mais sérios quando comparado ao tratamento de depleção aguda de Trp. (GAO *et al.* 2018). Para Moser *et al.* (2017) as junções entre os padrões clínicos e os perfis da microbiota avaliados em pacientes com SII permanecem sem clareza, entretanto, há um desequilíbrio na proporção de *Firmicutes* para *Bacteroidetes*, aumento em *Clostridium XIV* e *Ruminococcus*, redução em *Bifidobacterium*, metanógenos e butirato em pacientes com (SII-D) e (SII-M). Houve uma explicação em relação aos estereótipos clínicos, e o *Bacteroides* foi o mais encontrado em pacientes com SII.

As taxas de prevalência de SII variam entre 1,1% e 45%, com base em estudos populacionais de países do mundo, amplamente com uma prevalência global combinada de 11,2%. Assim, taxas de prevalência de 5 a 10% são relatadas para a maioria dos países europeus, os Estados Unidos e a China. (ENCK *et al.*, 2016, p. 4). Ainda do ponto de vista mundial, entre 10 a 20% de adultos e adolescentes (1 em cada 5 pessoas) têm sintomas compatíveis com SII. Na América do Sul acomete 21% da população e no Brasil, aproximadamente, 10% a 15% da população, com redução dessa proporção após 60 anos. A SII ocorre principalmente entre 30 e 50 anos, sendo mais prevalente em mulheres (FERNANDES *et al.*, 2020, p. 2).

Em suma, para Chang *et al.* (2014), os mecanismos atuais para tratar a patogênese da SII consistem em analisar os defeitos nos eventos biológicos, químicos, físicos, ambientais, econômicos, culturais, e morais, e dessa forma, particularmente esses defeitos podem interagir uns com os outros e levar à SII. No geral, esses mecanismos podem ser simplesmente categorizados em três questões principais em termos de defeitos biológicos, distúrbios psicológicos e impactos sociais. Os distúrbios psicológicos estão intimamente relacionados a uma série de impactos sociais e deste modo, são capazes de desencadear reações neuroimunes por meio do eixo cérebro-intestino e assim, levar a sintomas exacerbados da síndrome. Mais importante ainda, o modelo biopsicossocial é caracterizado por causalidade bidirecional e feedback. Consequentemente, qualquer modificação precoce proveniente dos impactos biológicos, psicológicos e sociais manifestam diferentes níveis de sintomas, comportamentos e resultados da SII, principalmente na idade adulta.

3.2 O eixo-intestino-cérebro X patologias

O eixo intestino-cérebro-microbiota é o meio de comunicação bidirecional entre o Sistema Nervoso Central (SNC) e o Trato Gastrointestinal (TGI) que abrange vias neurais, metabólicas, mecanismos imunológicos e endócrinos. Condições fisiológicas normais permitem que esse eixo aja na modulação dos processos digestivos, na função imunológica, e na percepção e resposta emocional aos estímulos viscerais. (O'MAHONY *et al.* 2017)

A comunicação bidirecional intestino-cérebro entre a via do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), Sistema Nervoso Entérico (SNE), sistema neuroendócrino e imunológico destaca a importância da microbiota intestinal para o funcionamento do Sistema Nervoso Central (SNC). Essa comunicação constitui as sinalizações neurais, hormonais e imunológicas entre a microbiota e os seus metabólitos com o cérebro, e permite que ele influencie nas funções imunológicas e gastrointestinais. Uma vez que a regulação das características do epitélio são mediadas pela microbiota e, como consequência, o SNE e o sistema imunológico, fatores emocionais podem afetar a sua composição e a plenitude dos enterócitos. (MARESE *et al.* 2019). A complexa interação entre a microbiota intestinal e o cérebro ou vice-versa, tornou-se recentemente não apenas o foco da neurociência, mas também o ponto de partida para pesquisas relacionadas a muitas doenças, como as doenças inflamatórias intestinais (DII) e síndrome do intestino irritável (SII). (SINAGRA *et al.* 2020).

Os centros neurais superiores do SNC modulam as atividades motoras, sensoriais e autonômicas do aparelho digestivo, sendo elementos externos ou cognitivos reconhecidos pelas conexões neurais do aparelho digestivo com o SNC, que são capazes de alterar as funções do TGI. (RIBEIRO *et al.* 2011). Para Camilleri *et al.* (2016), pacientes com Síndrome do Intestino Irritável, possuem o cérebro como um papel importante na sensação consciente na vivência dos sintomas. Estudo observou que durante a sintomatologia de distensão abdominal houve uma maior ativação de regiões cerebrais, sobretudo, as emocionais e cognitivas. Os pacientes possuíam anormalidades no funcionamento do centro de atenção, e conseqüentemente podem desencadear ansiedade, hipervigilância e hipersensibilidade visceral correlacionadas aos sintomas GI.

As alterações na atividade motora intestinal em indivíduos com SII, aparentam estar relacionadas com uma disfunção no sistema nervoso autônomo (SNA) que possui como consequência o aumento na atividade do sistema nervoso simpático (SNS). (MARQUES, 2012). Além disso, a rede de sinalização neuroendócrina mediada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que é ativada pelas reações integrativas de centros específicos do sistema nervoso central, representa um sistema integrativo central obrigatório para o sucesso da adaptação fisiológica do nosso organismo a diferentes estressores. (SINAGRA *et al.* 2020).

De fato, para Fadgyas-Tanculete, *et al* (2014) o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e o sistema nervoso simpático (SNS) são os dois ramos principais desse sistema central de resposta ao estresse. A hiperativação desta via pode estar envolvida na fisiopatologia da SII, por exemplo, uma resposta hiper-reativa do cérebro e intestino ao hormônio liberador de corticotropina (CRH), alterações no hormônio adrenocorticotropina (ACTH), cortisol, e níveis de catecolaminas foram relatados em pacientes com SII. Baj *et al.* (2019) certificam-se que no SNC, as entradas aferentes espinhais e vagais fazem sinapses com regiões superiores do cérebro, em particular com o sistema motor emocional, que consiste no sistema límbico e em algumas estruturas paralímbicas (incluindo o córtex pré-frontal medial, amígdala e hipotálamo), dessa forma coordenando as respostas à emoção ao longo do eixo intestino-cérebro e corroborando para a SII.

Ademais, a administração periférica de CRH melhorou a função colônica e a percepção visceral em resposta à estimulação intestinal em pacientes com SII. Além disso, estudos anteriores mostraram que a SII está associada com tônus vagal significativamente mais baixo e aumento da atividade simpática. Desse modo, foi proposto que a interação entre diferentes fatores como o eixo cérebro-intestino, eixo HPA e resposta inflamatória pode exacerbar os sintomas da SII e, portanto, pode desempenhar um papel importante na etiologia da SII. (FADGYAS-TANCULETE *et al.* 2014)

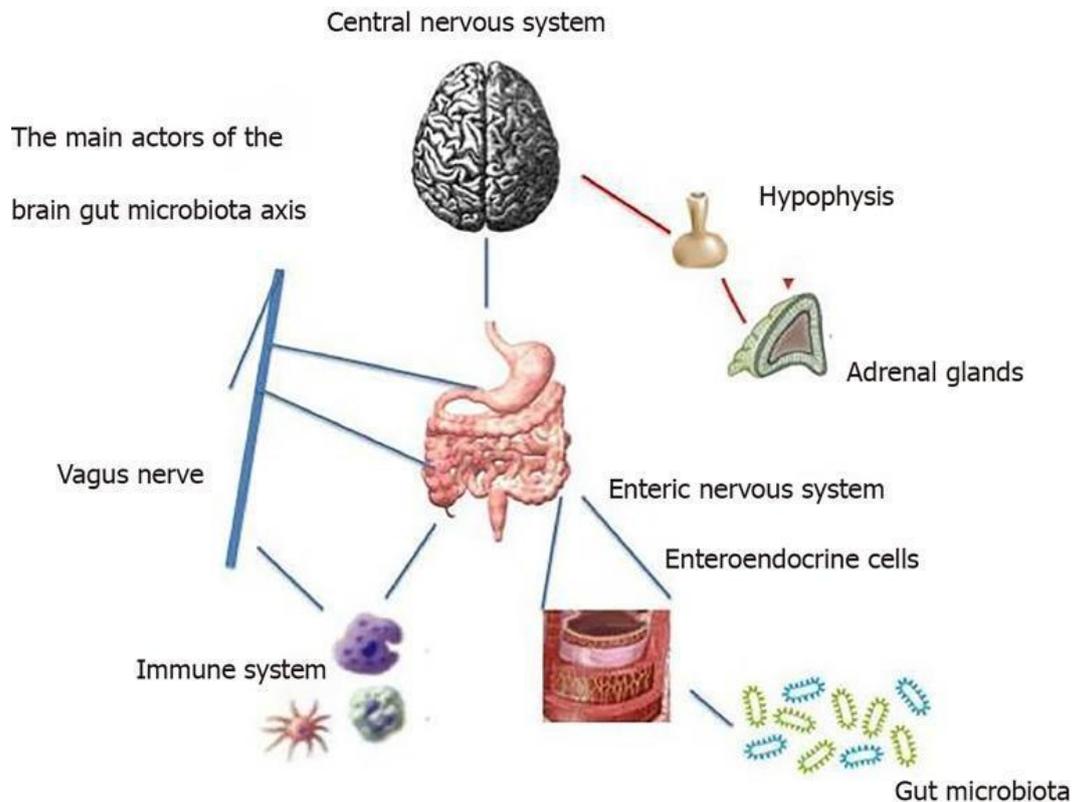
É relatado que o sistema nervoso entérico (SNE) está envolvido na regulação metabólica do intestino, além de neurônios entéricos e neurotransmissores intestinais que desempenham um papel importante na regulação do SNE. O intestino contém circuitos reflexos de sistema nervoso entérico completo, como neurônios motores, interneurônios e neurônios sensoriais, e esses neurônios transferem informações entre o SNE e o sistema nervoso central (SNC). A via do nervo vago se comunica entre o SNC e o SNE, o que é relatado como tendo um impacto notável na regulação das funções do trato gastrointestinal e no comportamento alimentar. (WANG *et al.* 2020).

O nervo vago é o principal componente do sistema nervoso parassimpático e consiste em 80% de fibras aferentes e 20% de fibras eferentes. As terminações nervosas aferentes vagais são amplamente distribuídas nas camadas mucosas do estômago e do intestino delgado proximal. Neurônios aferentes vagais expressam receptores para

peptídeos intestinais, como CCK (colecistocinina), grelina, leptina, PYY (peptídeo YY), GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon 1), 5-HT (5 hidroxitriptamina) e assim por diante, que são secretados por células enterocromafins gastrointestinais e em células enteroendócrinas (EECs). Quando os neurônios aferentes vagais detectam esses tipos de peptídeos do intestino, as informações intestinais relacionadas são transferidas para o SNC, que então exerce várias respostas. (WANG *et al.* 2020). Yu *et al.* (2020) constataram que entre os vários níveis de regulação imunológica que têm sido implicados na patogênese das doenças inflamatórias intestinais (DII), as EECs, atuam como a primeira linha de detecção de patógenos. Essas citocinas inflamatórias clássicas e hormônios peptídicos secretados têm sido amplamente estudados em várias doenças causadas por infecções e inflamações do intestino. Nos últimos anos, as EECs têm se tornado cada vez mais particularmente interessantes na compreensão da patogênese da DII.

Segundo Collins *et al.* (2020) a sinalização do intestino permite ao cérebro monitorar o estado fisiológico e inflamatório do intestino e da composição luminal. As múltiplas redes estruturais inter-relacionadas do sistema nervoso central regulam a entrada do sistema nervoso autônomo que altera a composição e função microbiana do intestino indiretamente, modulando o ambiente microbiano no intestino e afetando também a resposta imune. Por outro lado, a microbiota intestinal pode interagir com o cérebro indiretamente por meio de metabólitos derivados do intestino, agindo nas terminações nervosas aferentes vagais e/ou espinhais, ou diretamente via sinais gerados por micróbios que atuam nas células enteroendócrinas. (SINAGRA *et al.* 2020).

Figura 2 - Os principais atores do eixo-intestino-cérebro.



Fonte: SINAGRA, 2020.

Por conseguinte, essa comunicação bidirecional permite que os sinais viscerais sensoriais do intestino influenciem o cérebro a fim de regular a atividade reflexa e os estados de humor, por sua vez, as entradas do cérebro podem modular várias funções intestinais, como motilidade, secreção e função imunológica. As vias neuronais de conexão consistem em neurônios aferentes e eferentes, procedendo através dos ramos parassimpático (vagal) e simpático (vias espinhais esplâncnicas e pélvicas) do sistema nervoso autônomo (SNA). Neurônios vagais aferentes, cujos corpos celulares estão contidos no gânglio vagal nodoso (NVG), transmitem informações sensoriais ao núcleo do trato solitário (NTS) no tronco encefálico a respeito da presença de alimentos, atividade motora e grau de distensão intestinal. No intestino, a microbiota intestinal controla diversas funções metabólicas, o desenvolvimento do sistema imunológico e a defesa contra microrganismos patogênicos, porém, seus efeitos se estendem do intestino ao SNC, sendo fundamental para o desenvolvimento e homeostase do cérebro. Alterações na relação simbiótica entre a microbiota e o microambiente entérico podem, portanto, ter várias consequências, incluindo o desenvolvimento do intestino, distúrbios comportamentais e cognitivos. Atualmente,

as evidências concluem que várias moléculas neuroativas, como ácido gama aminobutírico (GABA), serotonina (5-HT), dopamina, noradrenalina e glutamato (Glu) são geradas pela microbiota (BAJ *et al.* 2019).

Os distúrbios gastrointestinais funcionais sustentam a ideia de que a relação entre o cérebro e o intestino também pode ser bidirecional na Colite Ulcerativa (CU), e que a ansiedade ou depressão simultaneamente, se não reconhecida ou tratada, pode ter um papel na geração de sintomas compatíveis com SII em pacientes com colite ulcerativa. Além disso, o estresse crônico pode modificar muitas funções do intestino, isso inclui permeabilidade da parede intestinal, motilidade e dor visceral, alterando também o circuito central dos sinais de dor. A transmissão das sensações de dor e a sua percepção são influenciadas pela microbiota intestinal, sustentando a visão de que o estresse pode interagir com a microbiota intestinal via eixo intestino-cérebro. O estresse psicossocial e a depressão foram relatados como fatores essenciais que afetam o índice de atividade da doença na patogênese da Doença de Crohn (DC) e CU. A compreensão do eixo cérebro-intestino em pacientes com estresse psicossocial com DII permanece inexplorada porque os estudos que examinam o papel da depressão na DII têm se concentrado principalmente naqueles com doença estabelecida. Como mencionado acima, sabe-se que os pacientes com DII apresentam um risco aumentado de ansiedade e depressão. Além disso, os pacientes com DII podem lidar inadequadamente com os mecanismos psicossociais quando são expostos a eventos de vida estressantes adicionais e depressão, desse modo contribuindo para o risco de recidiva das doenças inflamatórias. Estudos anteriores em humanos revelaram que a depressão está associada a níveis elevados de proteína C reativa (PCR) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), ambos mediadores principais da inflamação em pacientes com DII. (BRZOZOWSKI *et al.* 2016).

3.3 Doenças psiquiátricas X desenvolvimento da SII

A Síndrome do Intestino Irritável e as comorbidades que envolvem o sofrimento psicológico são comuns. Segundo Qin *et al.* (2014), a prevalência de pelo menos um transtorno psiquiátrico costuma variar entre 40 e 60% e foi relatada em até 80% dos pacientes e pode ser observada uma correlação entre a gravidade da SII e os transtornos psicológicos, em particular depressão e ansiedade. Para Ribeiro *et al.* (2011) às condições psicológicas possuem um papel etiológico trivial relacionado a

SII, isto é, as alterações emocionais conscientes e inconscientes podem influenciar no funcionamento regular do intestino através de alteração na motilidade ou espasmo, redução ou aumento de secreção e na irritação.

Valente (2016), concorda com os autores e apresenta os fatores ambientais, psicossociais, e as comorbidades psiquiátricas como condições que desempenham um papel importante no modelo biopsicossocial da Síndrome do Intestino Irritável e estão envolvidos na desregulação do eixo-intestino-cérebro, no estabelecimento e na persistência dos sintomas da SII. Os transtornos e sintomas psiquiátricos, são comorbidades psiquiátricas frequentes em mais da metade dos pacientes diagnosticados com SII, principalmente nos casos mais graves, sendo a depressão diagnosticada em 31,4% dos pacientes que possuem a SII. A ansiedade e transtornos ansiosos são diagnosticados em 12% dos pacientes e tende a preceder o estabelecimento da SII, desempenhando um papel no seu desenvolvimento. Outros diagnósticos psiquiátricos também são encontrados em pacientes com SII como fobias, problemas com álcool e drogas, além da distímia. Para Kennedy *et al.* (2014), as comorbidades psiquiátricas podem ser identificadas na SII quando se utilizam métodos consolidados, como a entrevista clínica estruturada para Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-IV). Vale ressaltar que o manual (DSM-V) se encontra hoje na sua 5ª versão publicada em 18 de maio de 2013.

As condições para o desenvolvimento e manutenção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (eixo HPA) é influenciado pela microbiota intestinal juntamente com impactos nos circuitos cerebrais de percepção social, recompensa e processamento de emoções, assim interferindo na adaptação comportamental ao estresse, da mesma forma que a composição e diversidade da microbiota intestinal podem ser alteradas por influência do estresse. (MOSER *et al.* 2017). Kim *et.al* (2018), relataram que a ativação elevada dos hormônios do estresse em camundongos *germ-free* também sugere que a microbiota intestinal desempenha um papel importante no desenvolvimento do eixo HPA. Bravo *et al.* (2011), apontaram que estudos em roedores têm implicado na desregulação desse eixo em distúrbios intestinais funcionais, incluindo a SII, pois a percepção visceral em roedores pode ser afetada por alterações na microbiota intestinal. Além disso, foi demonstrado que a ausência e/ou modificação da microbiota intestinal em camundongos afeta a resposta do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) ao estresse e ao comportamento de ansiedade, o

que é importante dada a alta comorbidade entre distúrbios gastrointestinais funcionais e distúrbios psiquiátricos relacionados ao estresse, como ansiedade e depressão.

Estudos recentes sobre roedores livres de germes, antibióticos, probióticos, infecções do trato gastrointestinal e transplante microbiano de fezes, fornecem evidências da noção de que os microrganismos intestinais regulam o cérebro, assim comportamentos e respostas ao estresse formam o eixo microbiota- intestino-cérebro. (KIM *et al.* 2018). Deste modo, O'Mahony *et al.* (2017) corroboraram em um estudo que revelou que pessoas sem distúrbios gastrointestinais funcionais (DGF) que possuem níveis elevados de ansiedade estão predispostas a desenvolver DGF a longo prazo, e pessoas que tinham DGI e não apresentavam ansiedade ou depressão estavam mais propensas a desenvolver essas comorbidades com o passar dos anos. Dinan *et al.* (2017), analisaram a microbiota intestinal em um estudo de separação materna em ratos e narraram uma resposta hiperativa do eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), simultaneamente com um aumento das citocinas pró-inflamatórias e uma diminuição na diversidade da microbiota intestinal.

Em estudo recente sobre depressão, foi realizado o sequenciamento da microbiota fecal em 46 indivíduos depressivos e 30 saudáveis. O sequenciamento de alto rendimento apontou como resultado o aumento da diversidade bacteriana fecal em pessoas deprimidas, também houve aumento dos Bacteroidetes, Proteobacteria e Actinobacteria, bem como redução dos Firmicutes. Apesar da variabilidade individual, os graus de diversos gêneros predominantes eram diferentes entre os indivíduos depressivos e os controles. Os indivíduos depressivos possuíam notadamente níveis aumentados de *Enterobacteriaceae* e *Alistipes*, mas níveis reduzidos de *Faecalibacterium*, além da diminuição da quantidade do microbioma fecal e produção elevada de cortisol. Em outro experimento com ratos, quando eles receberam uma microbiota humanizada de pacientes deprimidos ao invés de controles saudáveis, eles desenvolveram um fenótipo depressivo em uma perspectiva de comportamento e imunidade.

Lee *et al.* (2015), abordaram o primeiro estudo de coorte de base populacional a avaliar o estado psiquiátrico subsequente de pacientes adultos em SII e coortes de controle. Neste estudo, incluíram 4.689 com SII e a coorte de comparação foi composta por 18.756 pacientes controle pareados sem SII. Com isso, a análise teve como resultado uma maior incidência de transtornos psiquiátricos subsequentes, e os

mais comuns foram transtorno depressivo (239 pacientes), transtorno de ansiedade (205 pacientes) e transtorno do sono (153 pacientes), na coorte SII do que na de controle. No entanto, a maioria dos estudos que envolvem SII e as comorbidades psiquiátricas, foram transversais e heterogêneos no estabelecimento de uma relação temporal entre SII e condição psiquiátrica. Por ser um estudo de coorte com uma base populacional de âmbito nacional, o estudo de Lee e colaboradores indicou que a SII pode ser um fator de risco para transtornos depressivos e de ansiedade subsequentes. Por fim, outro resultado relevante indicou que o transtorno depressivo incidente, o transtorno de ansiedade e o transtorno do sono aumentam não apenas no primeiro ano, mas também no primeiro ou no quinto ano após o diagnóstico de SII nos pacientes.

A depressão é um distúrbio frequente em pacientes com SII. Assim, encontram-se muitos estudos que avaliaram a prevalência de ansiedade e depressão entre pacientes com SII que procuram atendimento em unidades de gastroenterologia, mas poucos estudos foram feitos sobre SII em pacientes psiquiátricos. Entretanto, um aumento da prevalência (27–47, 3%) de SII em pacientes com depressão maior (início ou episódio recorrente) foi relatado por vários estudos. (FADGYAS-STANCULETE *et al.* 2014).

A meta-análise de Lee *et al.* (2017), com 2.293 pacientes com SII e 4.951 controles saudáveis de 27 estudos incluídos, mostrou que os níveis de depressão e ansiedade foram significativamente maiores em pacientes com SII do que em controles saudáveis, independentemente do subtipo de SII, entretanto os pacientes com SII-C apresentaram uma diferença média maior para depressão. Uma possível explicação para esse achado é uma alteração no sistema intestinal do receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT), ou seja, o excesso de 5-HT pode contribuir para a diarreia por meio desse receptor. Além disso, foi relatado aumento da liberação pós-prandial de 5-HT em pacientes com SII-D. Por outro lado, o subtipo SII-C pode ser considerado um desequilíbrio da secreção de 5-HT, e altos níveis de depressão e ansiedade no mesmo subtipo podem estar associados à baixa responsividade de 5-HT tanto na região do centro quanto no periférico. No entanto, todos os subtipos mostraram níveis significativamente mais altos de depressão e ansiedade na meta-análise.

Outra análise de Zhang *et al.* (2018), com 2.837 indivíduos, sendo 1.775 pacientes com SII e 1.062 controles saudáveis, nos 24 estudos, apontou que os pacientes com

SII apresentaram sintomas depressivos mais graves em comparação com controles saudáveis, e também em domínios específicos como, ansiedade, retardo psicomotor, peso e distúrbios do sono. Tanto a frequência quanto a gravidade dos sintomas depressivos foram maiores neste estudo do que em outras metanálises. Além disso, os sintomas depressivos mais frequentes e graves foram encontrados em pacientes com SII de todos os subtipos, particularmente mulheres e pacientes mais jovens.

Nesse contexto, pacientes com SII, frequentemente conhecem os altos níveis de ansiedade e depressão em respeito a indivíduos saudáveis, independentemente do subtipo de SII. Ambos os transtornos psiquiátricos estão intimamente relacionados ao estresse, um importante fator patogênico para a SII, sendo assim considerado como um processo dinâmico no qual a homeostase física ou mental pode ser alterada por estressores exógenos e endógenos. Transtornos induzidos por estresse em desenvolvimento em pacientes com SII podem estar relacionados a mudanças na composição da microbiota intestinal. Nesse cenário, o metabolismo do triptofano prejudicado ao longo do eixo microbiota-intestino-cérebro pode potencialmente participar na manifestação de sintomas locais e do SNC associados a ambas as doenças. (BOSI *et al.* 2020)

Para Kwon *et al.* (2019), o trato gastrointestinal (TGI) contém cerca de 95% da serotonina (5-HT) do corpo, que é sintetizada principalmente nas células endócrinas entéricas (EECs). Essas células estão dispersas entre as células epiteliais na camada mucosa do TGI e liberam 5-HT apicalmente no lúmen intestinal, bem como baso lateralmente, em resposta a vários estímulos mecânicos e químicos, assim as células endócrinas entéricas sintetizam 5-HT a partir de seu precursor L-triptofano. Bosi *et al.* (2020) afirmam que há referências de que o comprometimento do metabolismo do triptofano pode estar relacionado à patogênese da SII, e desta forma, foram descritas em pacientes com SII, alterações da homeostase do 5-HT, podendo estar relacionadas à dismotilidade intestinal. Nesses pacientes, o conteúdo da mucosa de 5-HT é menor do que em controles saudáveis e está associado a níveis de expressão mais baixos de TPH1 e transportador de recaptção de serotonina. Mudanças nos níveis de 5-HT podem, entretanto, diferir de acordo com o subtipo de SII, uma vez que os níveis colônicos são prevalentemente reduzidos em SII-C e aumentados em SII-D. Evidências mostram que pacientes com SII-D podem ter a recaptção de 5-HT reduzida e os SII-C a sua liberação prejudicada. (CAMILLERI *et al.* 2016). Gao *et al.*

(2018), corroboram com os autores a respeito de que as alterações nas concentrações de serotonina no intestino e no cérebro estão relacionadas com a mudança do equilíbrio da microbiota intestinal e influência na sintomatologia da SII, além de influenciar diretamente com os distúrbios psiquiátricos.

Kennedy *et al.* (2014), demonstraram que uma resposta mal adaptativa ao estresse pode, portanto, ser fundamental para o início, persistência e agravamento dos sintomas da SII, bem como nas comorbidades psiquiátricas relacionadas ao estresse. Deve-se reconhecer também que embora a microbiota possa modular a resposta ao estresse, o estresse também pode afetar a composição da microbiota intestinal. Assim, alterações induzidas por estresse na microbiota podem preceder quaisquer distúrbios gastrointestinais e centrais subsequentes na SII.

Outro estudo relatou que pacientes que sofrem de SII foram recentemente reconhecidos como portadores de inflamação da mucosa em todo o intestino, que é provavelmente iniciada ou influenciada por estresse, ou seja, perpétuas mudanças na barreira mucosa e no microbioma intestinal, resultando no impacto na qualidade de vida do paciente e ainda contribuem para a progressão da inflamação. (BRZOZOWSKI *et al.* 2016)

Tannock e Savage apud Moloney *et al.* (2015), afirmaram em estudos que tanto o estresse ambiental quanto o estresse na dieta eram capazes de alterar marcadamente a microbiota intestinal em camundongos, afetando fatores que regulam a localização e os níveis populacionais de microrganismos ao longo do trato gastrointestinal, possivelmente permitindo o estabelecimento de espécies bacterianas patogênicas. Estudos têm mostrado que o estresse pré-natal e pós-natal podem impactar na colonização microbiana do bebe e assim, futuramente, podendo levar a distúrbios gastrointestinais, comprometimento da microbiota intestinal e da saúde como um todo. Além disso, também foi demonstrado que tanto o estresse agudo quanto o estresse repetido afetam os níveis de IgA secretora intestinal, afetando a homeostase intestinal, a resposta inflamatória e, tendo como consequência, a disbiose. Por fim, a microbiota intestinal pode ser afetada não apenas por meio do sistema imunológico, mas pelas alterações nos níveis de catecolaminas, relacionadas ao sistema neuroendócrino, que também têm um impacto significativo na microbiota. Ademais, o estresse afeta a recuperação de infecções bacterianas devido ao fato de que as bactérias intestinais respondem a neurotransmissores e outros mediadores relacionados ao estresse.

Modelos de animais com SII mostraram populações microbianas intestinais alteradas, e a recuperação dos sintomas semelhantes aos com SII ocorreu após a administração de probióticos.

Por fim, Farzi *et al.* (2018), demonstraram que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é considerado o principal sistema neuroendócrino que regula vários processos corporais em resposta a estressores psicológicos e físicos, incluindo infecções e garantindo uma resposta adequada ao estressor. Evidências emergentes apontam para uma comunicação bidirecional entre o sistema neuroendócrino e a microbiota intestinal. Uma ligação potencial entre a microbiota intestinal e o sistema neuroendócrino é ainda sugerida por distúrbios que estão associados a transtornos em ambos os sistemas, como depressão e síndrome do intestino irritável (SII). O aumento da ativação do eixo HPA foi repetidamente observado em pacientes deprimidos, especialmente no subtipo melancólico. Enquanto a avaliação da atividade do eixo HPA em SII produziu resultados inconsistentes, a maioria dos estudos aponta o aumento da atividade do eixo HPA em pacientes com SII.

3.4 Terapia nutricional na Síndrome do Intestino Irritável

A abordagem terapêutica na SII não é direcionada apenas para um fator causal, tendo em vista que a doença possui diferentes mecanismos fisiopatológicos. Sendo assim, o tratamento tem por base a sintomatologia predominante, na intensidade, grau de comprometimento e fatores psicossociais, e possui como objetivo o alívio desses sintomas. (MARQUES, 2012)

Comumente os alimentos geram sintomas em pacientes portadores da Síndrome do Intestino Irritável devido a contração sensorial proeminente do cólon à ingestão de alimentos, alterações no microbioma (que podem ocorrer de maneira abrupta com alteração na dieta), dietas com fibra insolúvel podem acentuar os sintomas e antígenos dietéticos que podem alterar a barreira epitelial intestinal. (CAMILLERI *et al.* 2018). A intolerância alimentar é relatada por muitos pacientes portadores da SII, alguma delas são referentes à lactose, frutose e sorbitol - oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis (FODMAPs). A maioria dos pacientes com SII relatados na literatura, narra que a ingestão alimentar leva a piora ou a melhora de sintomas em pacientes com SII.

Dessa forma, para Oliveira *et al.* (2020), as medidas não farmacológicas são a primeira opção de tratamento, sendo a dieta considerada a intervenção mais eficaz para a SII. Neste contexto, em 2009, uma equipe de investigadores da Universidade Australiana de Monash desenvolveu uma dieta restritiva em FODMAP (sigla inglesa para oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis). Os FODMAPS, são moléculas osmoticamente ativas, com baixo teor de absorção e de rápida fermentação por bactérias e são associadas a sintomatologia intestinal, dessa forma, uma dieta pobre em FODMAPs pode ser uma medida eficaz para o controle de alguns sintomas da SII. (MARQUES, 2012)

Outra estratégia dietética, anterior às dietas FODMAPs, para a abordagem inicial da SII na atenção primária, foram as diretrizes do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Atenção (NICE) do Reino Unido. Para Sinrén *et al.* (2001), essas diretrizes recomendam que os médicos de cuidados primários forneçam aos pacientes com SII informações que expliquem a importância do autocuidado. Isso inclui o incentivo para melhorar os fatores gerais do estilo de vida, como hábitos alimentares saudáveis, aumentar a atividade física e seguir conselhos dietéticos simples, como comer regularmente, mastigar bem as refeições, evitar faltar às refeições e beber líquidos o suficiente. As recomendações restritivas incluem a limitação de certos fatores dietéticos, como cafeína, álcool, alimentos condimentados e alimentos gordurosos, em que os pacientes com SII frequentemente relatam agravar os sintomas gastrointestinais.

A visão da dieta baixa em FODMAP tem o intuito de reduzir e não evitar completamente o consumo desses açúcares. Os alimentos são classificados em alto e baixo teor de FODMAP e os que possuem baixo teor são os indicados para consumo. (CUOMO *et al.* 2014). No entanto, um estudo prospectivo mostrou que uma dieta pobre em FODMAP conduzida por nutricionistas pode ser nutricionalmente adequada por até 18 meses. Excluindo a primeira fase de restrição de seis semanas, seguir uma dieta FODMAP adaptada foi nutricionalmente adequada em macronutrientes, micronutrientes e ingestão de energia, apesar de ter um conteúdo de FODMAP inferior em comparação com a dieta habitual. Outro estudo mostrou que essa dieta não parece causar deficiências de vitamina D e ácido fólico, mesmo na fase de restrição. Embora existam poucos estudos que avaliaram a adequação nutricional da dieta pobre em FODMAP, é razoável pensar que, quando devidamente apoiada

por um nutricionista experiente, essa dieta pode ser nutricionalmente adequada a longo prazo. (ALTOBELLI *et al.*, 2017, p. 14). Entretanto, quando não há a devida orientação, a restrição desses alimentos pode levar à exclusão da variedade de alimentos da dieta, assim levando a um risco para o consumo de nutrientes.

Um dos estudos mais influentes nesta área é um ensaio clínico randomizado e controlado cruzado que encontrou pontuações gerais de sintomas mais baixos em pacientes recebendo dieta com baixo FODMAP em comparação com uma dieta típica australiana. No entanto, um recente estudo clínico randomizado controlado (RCT) simples-cego indicou que uma dieta baixa em FODMAPs reduz os sintomas de SII, bem como o aconselhamento dietético tradicional, ou seja, as diretrizes NICE. Além disso, há também outro estudo recente comparando uma dieta baixa em FODMAP com uma dieta NICE modificada em pacientes com SII sem diferenças no desfecho primário entre os grupos (melhora geral), mas com alguns dos desfechos secundários (sintomas específicos de SII) demonstrando uma melhora superior no grupo de FODMAP baixo. (ALGERA *et al.* 2019). Outro estudo por McKenzie *et al.* apud Oliveira, *et al.* (2020) corroboram que as dietas restritas de FODMAP (DRFODMAP) foram comparadas com dieta recomendada pela NICE e dietas sem restrições, dos quais foram incluídos 438 doentes com SII (segundo os critérios Manning, Roma I, II ou III ou diagnosticado pelo clínico). Os autores concluíram que uma dieta FODMAP reduziu a globalidade dos sintomas funcionais, desde a terceira à sexta semana do estudo. Além disso, demonstraram melhora sintomática semelhante para os subtipos SII-D e SII-C. Outros estudos revelaram melhora significativa para o subtipo SII-D, mas não para o SII-C.

Embora as queixas do paciente tenham melhorado significativamente nesse tipo de terapia nutricional, a adesão a uma dieta de baixo FODMAP de oito semanas foi bastante baixa em outro estudo com 93 pacientes com SII, assim 47% dos participantes interromperam a dieta porque era muito restritiva. Notavelmente, 36% dos pacientes que concluíram o estudo apresentaram perda de peso significativa. Portanto, o aconselhamento nutricional adequado é necessário para evitar a ingestão insuficiente de nutrientes e perda de peso indesejada. Além disso, não se sabe como uma dieta de longo prazo afetará a microbiota intestinal. Os estudos já mostraram uma diminuição nas espécies fecais de *Bifidobacterium* após uma dieta com baixo FODMAP de duas ou quatro semanas. A suplementação adicional com bactérias

probióticas em combinação com a dieta baixa em FODMAP em pacientes que sofrem de SII restaurou espécies fecais de *Bifidobacterium*, mas não teve efeito sobre os sintomas clínicos. (DIETERICH *et al.* 2019).

Outro estudo feito em pacientes, teve como intuito avaliar uma dieta baseada na eliminação de alimentos em que os pacientes possuíam anticorpos IgG 3 vezes maior que o limite, com isso obteve como resultado uma melhora na sintomatologia em 12 semanas, e a reintrodução dos alimentos eliminados resultou na piora dos sintomas em aproximadamente 25% dos pacientes. Outro estudo realizado em pacientes portadores de SII avaliou o tratamento com psyllium (fibra solúvel), e foi observada uma redução na pontuação da gravidade dos sintomas com o uso da fibra em relação ao placebo em 12 semanas, também. O benefício pode ser justificado devido ao aumento da produção de ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, que pode ter ação anti-inflamatória na mucosa do cólon ou gerar alteração na microbiota intestinal. (CAMILLERI *et al.* 2018) O butirato suprime a inflamação do cólon através da indução da apoptose de células T, e suprime a inflamação mediada pela citocina interferon (IFN- γ). (EL-SALHY *et al.* 2017).

O aumento da ingestão de fibra alimentar tem sido recomendado para o tratamento de pacientes com SII. Entretanto, o estudo aponta que a melhora nos sintomas gerais advém do consumo das fibras solúveis e que as insolúveis não são eficazes na melhora da sintomatologia. A fibra alimentar tem atuação no trato gastrointestinal aumentando a massa fecal, e dessa forma age nos subprodutos da fermentação, como ácidos graxos de cadeia curta na microbiota intestinal, sistema imunológico e neuroendócrino do trato gastrointestinal além de, ser benéfica para redução dos níveis de colesterol no sangue, melhorar controle glicêmico e controlar peso corporal. Em pacientes com SII, o consumo de fibra solúvel de cadeia curta, como os oligossacarídeos, é altamente fermentável e resulta na produção rápida de gases que causam as dores, desconfortos, distensão abdominal e flatulência em paciente com SII. Já a fibra solúvel de cadeia longa, como o psyllium, é de baixa fermentação e forma um gel que é preservado durante a passagem pelo intestino grosso, normalizando a forma das fezes. (EL-SALHY *et al.* 2017).

No contexto dos macronutrientes, uma alta ingestão de proteínas na dieta, especificamente proteínas de origem animal, foi implicada na patogênese da SII por meio de vários mecanismos. Isso porque, uma fermentação microbiana excessiva de

proteínas resulta na liberação de produtos finais tóxicos, como amônia, fenóis, ácidos graxos de cadeia ramificada e sulfeto de hidrogênio. O *Clostridium* spp. têm sido considerado um dos principais produtores de amônia da fermentação de proteínas, o que pode prejudicar a função de barreira do cólon e estimular a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Isso pode explicar o fato de que muitos indivíduos com SII relatam que a ingestão de alimentos ricos em proteína animal, incluindo carne, peixe e ovo, induzem os sintomas gastrointestinais. (CARCO *et al.* 2020).

Em relação ao perfil lipídico dietético e metabólico no tratamento para pacientes com SII, em um estudo foi levantada a hipótese de que na Síndrome do Intestino Irritável, assim como em outros distúrbios gastrointestinais funcionais, os pacientes apresentam hipersensibilidade intestinal e reflexos exagerados após ingestão de gordura. Simrén *et al.* apud Cuomo *et al.* (2014), validaram, também, que a carga lipídica duodenal aumentou a sensibilidade retal e a percepção da distensão retal em pacientes com SII, induzindo diferentes sintomas nos subtipos constipado e diarreico de SII com o mesmo mecanismo.

Dessa forma, Orlando *et al.* (2020) demonstraram que há evidências crescentes que sugerem que os ácidos graxos excessivos (FAs), ou seja, ácidos graxos saturados (SFAs), ácidos graxos monoinsaturados (MUFAs), ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) e trans-FAs endógenos, podem desempenhar papéis ativos na sustentação de processos inflamatórios. Visivelmente, tais aumentos nos níveis de ácido graxos da membrana eritrocitária (FAs), podem estar relacionados à dieta. Entre esses FAs, os PUFAs afetam os processos inflamatórios tanto em pacientes com SII-D quanto em modelos animais de SII. As altas razões de PUFA ômega-6 / ômega-3 estão implicadas em uma variedade de estados inflamatórios, incluindo doenças inflamatórias intestinais. Em particular, os PUFAs ômega-6 exercem reações pró-inflamatórias, enquanto os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 exercem efeitos antioxidantes. O ácido araquidônico (AA) e o ácido eicosapentaenóico (EPA) representam as formas biológicas ativas dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-6 e ômega-3. Dessa maneira, a qualidade e a quantidade de lipídios acumulados nas membranas dos eritrócitos podem ser considerados 'repórteres' nutricionais sistêmicos, resultantes de interações entre fatores genéticos, metabólicos e dietéticos dos pacientes.

Outro cenário bastante discutido é o caso da ingestão de leite em pacientes portadores de SII e de sintomas gastrointestinais funcionais (GFDs). Assim para Cuomo *et al.* (2014) a atividade enzimática da lactase, uma β -galactosidase presente na superfície apical dos enterócitos na borda em escova do intestino delgado, fisiologicamente começa a declinar nos primeiros meses de vida na maioria dos mamíferos. Em humanos, aproximadamente 70% da população adulta tem uma diminuição da atividade da lactase e esse é um assunto bastante debatido. Os sintomas típicos de intolerância à lactose são semelhantes aos da SII e incluem dor abdominal, distensão abdominal, flatos e diarreia. Por outro lado, os pacientes com SII relatam com mais frequência a percepção de intolerância ao leite ou produtos lácteos em comparação com indivíduos saudáveis. Apesar da semelhança entre a SII e a intolerância à lactose, a prevalência de intolerância à lactose em pacientes com SII é semelhante em comparação aos controles e o teste de pacientes para intolerância à lactose ou o uso de suplementação de lactase não é justificado. No entanto, é plausível a hipótese de que o problema não está concentrado somente na lactose, mas em um componente específico do leite que pode desempenhar um papel nos sintomas da SII. Em um estudo cruzado randomizado e controlado por placebo, de Laatikainen *et al.* (2020), esclareceram se a hidrólise parcial de proteínas do leite afetaria os sintomas gastrointestinais em indivíduos com distúrbios gastrointestinais funcionais e SII. Os sujeitos receberam milkshakes normais ou hidrolisados com alto teor de proteína e sem lactose (500 mL, 50 g de proteína) para serem consumidos diariamente durante dez dias. Após um período de *washout* de dez dias, o outro produto foi consumido por mais dez dias. Dessa forma, concluíram que a proteína do leite hidrolisada pode ser melhor tolerada do que a proteína do leite não hidrolisada por pessoas com distúrbios gastrointestinais funcionais. Ambas as pontuações da soma dos sintomas (IBS-SSS) apresentaram melhorias durante o período sem lactose da caseína hidrolisada em comparação com o período sem lactose da proteína do leite intacta (controle), entretanto o mecanismo por trás da tolerância melhorada ainda precisa ser explicado. A redução modesta dos sintomas, apesar da alta dose de proteína, implica que a caseína explica apenas uma pequena parte dos sintomas gastrointestinais relacionados à alimentação em SII e FGDs. Isso também foi refletido pela redução na pontuação geral dos sintomas sendo 19%, mas menos de 50 pontos no IBS-SSS. Dessa forma, a redução do leite e produtos lácteos na dieta, ou a limitação de

manteiga e queijos envelhecidos contendo menos lactose (HILLS *et al.* 2019), pode representar uma estratégia apropriada no manejo da SII e redução nos sintomas gastrointestinais.

Em relação ao glúten e SII, Catassi *et al.* (2017), evidenciam crescentes indicativos que a maioria dos pacientes com SII relata uma piora significativa dos sintomas, por exemplo, dor abdominal, distensão abdominal e anormalidades do hábito intestinal, após ingestão de refeições contendo trigo, enquanto experimentam uma melhora durante o jejum. O trigo é considerado um possível culpado da geração de sintomas em alguns casos de SII. Dessa forma, o trigo administrado por via sonda endoscópica na mucosa duodenal, foi capaz de alterar a integridade da mucosa do intestino delgado, conforme demonstrado por vazamentos / lacunas epiteliais e espaços intervilosos alargados detectados pelo uso de endomicroscopia a laser. Tomados em conjunto, tanto as características endo microscópicas como as anormalidades histopatológicas fornecem uma base morfológica para a existência de sensibilidade (inflamatória) do trigo, pelo menos em um subconjunto substancial de pacientes com SII. (CATASSI, 2017) Um foco no papel de uma dieta sem glúten (DSG) cresceu recentemente, com estudos demonstrando a indução de sintomas após o consumo de glúten em pacientes com SII. No entanto, as evidências para apoiar a prevenção do glúten na SII têm sido conflitantes. Além disso, um relatório recente sugeriu que os frutanos, em vez da proteína do glúten, são responsáveis pela melhora sintomática relatada em uma dieta sem glúten. (AMIR *et al.* 2020). Em conclusão, mais estudos são necessários para avaliar o efeito de uma DSG no estado nutricional, microbiota intestinal e resultados de longo prazo.

Produtos químicos que possuem potencial bioativo, como salicilatos, aminas e glutamatos são capazes de provocar sintomas gastrointestinais e evidências sustentam o desempenho dessas moléculas na SII e de que a exposição a longo prazo a produtos químicos alimentares pode levar a hipersensibilidade visceral a estímulos luminiais devido a ativação e superexpressão de canais TRP (potencial receptor transitório) em neurônios do sistema nervoso entérico. O tratamento com a dieta de eliminação desses potenciais bioativos têm mostrado resultados. (CUOMO *et al.* 2014).

Zhou *et al.* (2018), estudaram a possibilidade de tratamento para Síndrome do Intestino Irritável Pós-infecciosa com o uso da glutamina, que é aminoácido essencial

que é fundamental para fornecer energia para as células epiteliais de rápida divisão do trato gastrointestinal. A depleção desse aminoácido durante uma infecção ou patologia ocasiona a atrofia das células epiteliais intestinais e a hipersensibilidade intestinal. A suplementação desse aminoácido na dieta pode contribuir para a restauração da permeabilidade intestinal e diminuição da translocação de bactérias e toxinas após uma lesão intestinal. A administração de glutamina em pacientes com SII-PI com predominância de diarreia (SII-PI-D) que apresentam maior prevalência de permeabilidade intestinal foi positiva e pode ser observada uma melhora no quadro de permeabilidade intestinal, além da frequência e forma das fezes.

Afinal, para El-Salhy *et al.* (2014), a orientação da dieta deve ser individualizada, uma vez que os pacientes com SII têm tolerâncias diferentes a vários alimentos ricos em FODMAP, possivelmente devido a diferenças em sua microbiota intestinal. O objetivo da orientação alimentar deve ser fornecer informações sobre os FODMAPs e seu papel nos sintomas de pacientes individuais, e instruí-los a evitar tais alimentos. Além disso, os efeitos da ingestão proporcional de proteínas, gorduras e carboidratos sobre os sintomas devem ser examinados. Na prática clínica, descobrimos que reduzir a ingestão de carboidratos ou gorduras e aumentar a ingestão de proteínas melhora os sintomas em alguns pacientes. Além disso, os pacientes com SII devem ser incentivados a consumir alimentos suplementados com *Lactobacillus spp.* e *Bifidobacterium Spp.* Outros fatores de estilo de vida, como exercícios regulares e ingestão regular de probióticos, podem aumentar o efeito do controle da dieta.

É importante ressaltar, dada a variabilidade de respostas dos portadores a diferentes alimentos, que é essencial a realização de um diário alimentar para identificação de potenciais gatilhos individuais, sobretudo após o tratamento da hiperpermeabilidade intestinal.

3.5 Uso de probiótico X Sintomatologias da Síndrome do Intestino Irritável

O uso de probióticos foi definido como uma alternativa de suplementar microorganismos vivos com o objetivo de melhorar o equilíbrio microbiano intestinal do hospedeiro, através da modulação da microbiota intestinal. As cepas utilizadas com maior regularidade são as dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. A SII é uma doença inflamatória intestinal que possui como sintomas hipersensibilidade visceral,

perturbações como os gases da microbiota intestinal e ativação imune crônica que leva à inflamação de baixo grau da mucosa. O tratamento convencional farmacológico para SII dura menos de 6 meses, mas não mostra eficácia a longo prazo. A terapia através do uso de probióticos visa modular a hipersensibilidade visceral através de algumas cepas e de outras que possuem propriedade anti inflamatória, e se mostram eficazes para a melhora nos sintomas gerais da SII. (NIU *et al.* 2020)

Um verdadeiro probiótico deve ser preferencialmente de origem humana, seguro e livre de vetores que sejam capazes de transferir resistência a antibióticos e de fatores de patogenicidade ou toxicidade. Além disso, um probiótico deve ter grande capacidade de sobreviver em condições intestinais como, pH ácido, enzimas, sais biliares, etc. (DIAZ, 2019). Em 2014, a Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos declarou que o desenvolvimento de subprodutos metabólicos, microrganismos mortos ou outros produtos não viáveis baseados em micróbios têm potencial. No entanto, eles não se enquadram na construção probiótica, porém vários estudos têm mostrado que bactérias mortas e componentes moleculares bacterianos apresentam propriedades probióticas.

De acordo com as Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia, a interação normal entre as bactérias intestinais e seu hospedeiro é uma relação simbiótica. A presença de um grande número de estruturas linfóides organizadas na mucosa do intestino delgado (placas de Peyer) e do intestino grosso (folículos linfóides isolados) sugere a importante influência das bactérias intestinais na função imunológica. O epitélio que cobre estas estruturas é especializado em captação e amostragem de antígenos, e contém centros germinais linfóides para indução de respostas imunes adaptáveis ou adquiridas. No cólon, os microrganismos proliferam fermentando os substratos disponíveis da dieta ou a partir de secreções endógenas e contribuem para a nutrição do hospedeiro. (WGO, 2017)

Para Distrutti (2016), o uso de probióticos pode ser útil no tratamento dos sintomas da SII. A administração de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* e combinações de probióticos mostrou ser benéfica para melhorar significativos sintomas, como a dor, flatulência e inchaço, entretanto, a melhora não foi imediata. A suplementação de probiótico multi-cepas possui um maior potencial para o alívio da sintomatologia da SII, e o tratamento possui média de duração de 3 a 20 semanas e grande parte dos participantes fez o uso das cepas por 4 semanas. (NIU *et al.* 2020)

Embora haja abordagens farmacológicas para o manejo da SII, o uso de probióticos foi comprovado para a recuperação e remissão gradual da sintomatologia, como a dor abdominal, inchaço, distensão, flatulência, nos movimentos intestinais que são alterados e na microbiota intestinal. Os probióticos podem auxiliar contra bactérias patogênicas por meio de propriedades antimicrobianas, aumentar as junções estreitas intestinais, estabilizar a permeabilidade, estimular as células calciformes na produção de muco para expandir a função de barreira intestinal, normalizar os movimentos intestinais, diminuir a hipersensibilidade visceral, além disso, estabilizar a desregulação imunológica fazendo com que aumente a integridade celular para proteger o cólon e modificar a microbiota intestinal causando alteração na fermentação dentro do cólon e reduzindo a formação de gases. Uma análise na avaliação da dor em pacientes com SII, obteve como resultado que o uso de probióticos reduziu significativamente a gravidade da dor após 8 a 10 semanas de administração, entretanto, a taxa na redução da dor foi maior na oitava semana que na décima, demonstrando uma eficácia reduzida com o uso a longo prazo. (DIDARI *et al.* 2015).

Outros estudos, segundo Cenit *et al.* (2017), constataram que evidências recentes sugerem amplamente que existem vários mecanismos pelos quais a microbiota pode modular o desenvolvimento, a função e o comportamento do cérebro, incluindo as vias imunológicas (citocinas), endócrinas (cortisol) e neurais (sistema nervoso vago e entérico). Dessa forma, os pesquisadores relatam que *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. produzem GABA; *Escherichia* spp., *Bacillus* spp. e *Saccharomyces* spp. produzem noradrenalina; *Candida* spp., *Streptococcus* spp., *Escherichia* spp. e *Enterococcus* Spp. produzem serotonina; *Bacillus* spp. produz dopamina; e *Lactobacillus* spp. produz acetilcolina. À vista disso, esses neurotransmissores secretados por bactérias no lúmen intestinal podem induzir células epiteliais a liberar moléculas que, por sua vez, têm a capacidade de modular a sinalização neural dentro do sistema nervoso entérico e, subsequentemente, controlar a função e o comportamento do cérebro. Várias cepas bacterianas também foram mostradas para mediar os efeitos comportamentais através do nervo vago em alguns estudos com animais, embora a vagotomia não pareça mediar todos os efeitos mediados pela microbiota na função e comportamento do cérebro.

Saccharomyces cerevisiae (*S. cerevisiae*) CNCM I-3856, uma cepa de levedura proprietária da Lesaffre, foi estudada por suas propriedades benéficas no alívio de sintomas gastrointestinais em indivíduos com SII. (CAYZEELE-DECHERF *et al.* 2017). Pineton *et al.* apud Dale *et al.* (2019), estudaram o efeito da levedura *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 administrada como suplemento probiótico em uma cápsula tomada uma vez ao dia. O estudo foi uma intervenção de 8 semanas com um acompanhamento de 2 semanas e incluiu 179 adultos com SII. O desfecho primário foi a mudança na dor e desconforto abdominal. Dessa forma, tanto o grupo de intervenção quanto o grupo placebo tiveram melhora significativa desde o início até após a intervenção, com uma redução na pontuação da dor abdominal (escala de 7 pontos) de 37,2% e 26,9%, respectivamente.

Uma revisão e meta-análise, incluindo estudos clínicos randomizados e controlados publicados, avaliou probióticos como tratamento para os sintomas de SII e concluiu que os probióticos tiveram um efeito benéfico sobre os sintomas de SII e enfatizou que o efeito era mais distinto ao usar multi cepas probióticas. Os resultados de outra revisão e meta-análise mais recente de Ford *et al.*, avaliando a eficácia dos probióticos, prebióticos e antibióticos na SII, apoiam sua publicação anterior. Eles concluíram que combinações particulares de probióticos, ou espécies e cepas específicas, pareciam ter efeitos benéficos sobre os sintomas gerais de SII e dor abdominal, no entanto, com base nas evidências atuais, não foi possível concluir em detalhes sobre qual combinação particular é a mais eficiente. (DALE *et al.* 2019).

Asha *et al.* (2020), relataram que a alteração da microbiota intestinal por meio da administração de probióticos parece produzir resultados benéficos para os sintomas gerais de SII, dessa forma poderia ser ainda mais apoiado pelo uso de simbióticos. Esse tipo de intervenção resultou em melhorias significativas na dor abdominal, de urgência e flatulência, em análises recentes. Os simbióticos eram compostos principalmente pelas cepas probióticas mais comuns (*Lactobacillus* e *Bifidobacterium*), conferindo melhorias significativas nos sintomas da síndrome.

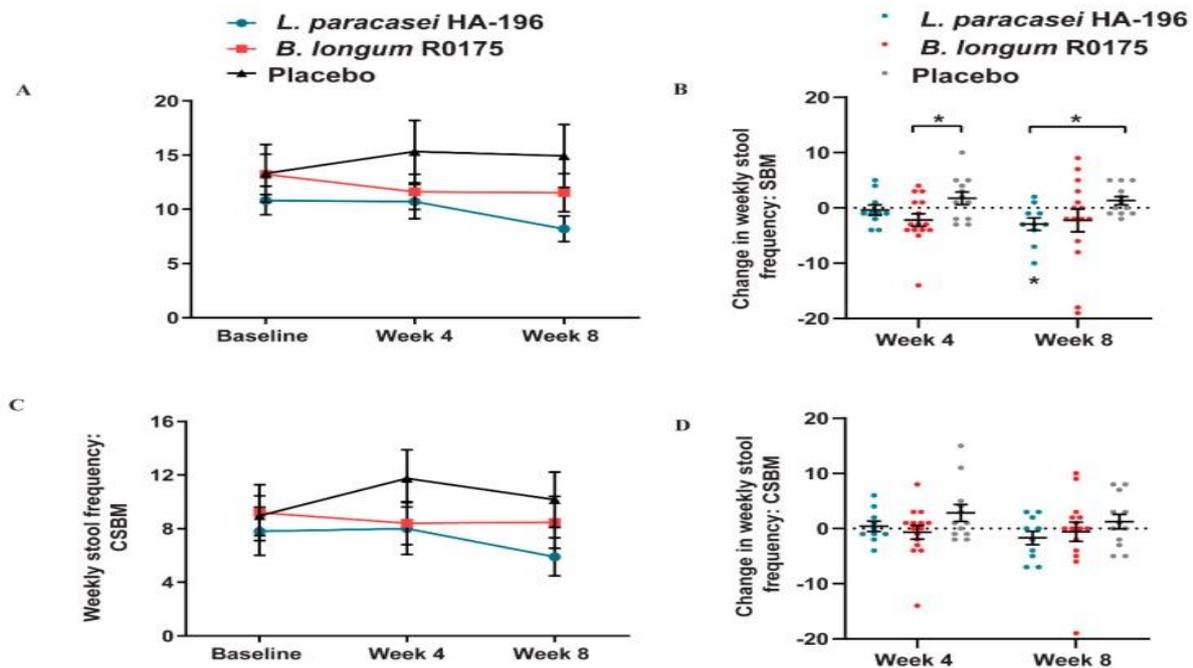
Segundo Ford *et al.* (2018), foi realizado o maior ensaio em um estudo de variação de dose de *Bifidobacterium infantis* 35 624 e demonstrou eficácia, em termos de sintomas globais e dor abdominal, na dose de 1×10^8 UFC. Vale ressaltar que, o mecanismo de ação dos probióticos individuais na melhora dos sintomas da SII ainda permanece especulativo. Estudos anteriores realizados sugeriram que alguns

probióticos, como *Lactobacillus acidophilus* NCFM, têm a capacidade de modificar a expressão de receptores de dor no intestino em ratos e humanos. Além disso, em um dos estudos identificados, o *Bifidobacterium infantis* 35 624 teve a capacidade de normalizar os níveis de interleucina em pacientes com SII. Mais recentemente, o probiótico *Bifidobacterium longum* NCC3001 demonstrou ter um efeito benéfico nos escores de depressão entre pacientes com SII resultando em menores estímulos cerebrais de medo, além de reduzir as respostas ao estresse e aumentar a atividade cognitiva. (DINAN *et al.* 2017).

Outra análise por Lewis *et al.* (2020), em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, investigaram a eficácia de *Lactobacillus paracasei* HA-196 (*L. paracasei*) e *Bifidobacterium longum* R0175 (*B. longum*) na redução de sintomas gastrointestinais e dos sintomas psicológicos da SII. Foram avaliados 251 adultos com SII em constipação (SII-C), diarreia (SII-D) ou padrão misto (SII-M). A IBS-SSS é um questionário autoaplicável amplamente usado que mede a gravidade e a frequência da dor abdominal, distensão / aperto abdominal, satisfação com o hábito intestinal e qualidade de vida. A pontuação total do IBS-SSS varia de 0 a 500, com pontuações mais altas indicando sintomas mais graves. Após um período de *run-in* de 2 semanas, os participantes foram randomizados para uma das três intervenções: *L. paracasei* (*n* = 84), *B. longum* (*n* = 83) ou placebo (*n* = 81).

Dessa maneira, o estudo concluiu que houve melhoras significativamente a experiência dos participantes de sintomas relacionados à SII após 8 semanas, conforme refletido por pontuações reduzidas no IBS-SSS. A redução significativa na gravidade dos sintomas foi marcada por uma redução de 30% em *L. paracasei* e uma redução de 22% em *B. longum*. Todos os participantes com SII que receberam *L. paracasei* relataram melhorias na consistência das fezes após 8 semanas, ao contrário dos participantes SII-C e SII-M no grupo de *B. longum*, bem como todos os participantes que receberam placebo. Esta mudança na consistência das fezes nos grupos de *L. paracasei* foi marcada por uma redução significativa dentro do grupo na consistência das fezes relatada pelos participantes do SII-D após 8 semanas. O monitoramento da consistência das fezes e frequências de movimentos intestinais fornecem evidências da eficácia das duas cepas probióticas, com *L. paracasei* sendo a mais eficaz na melhoria dos sintomas de SII, particularmente SII-C e SII-D.

Figura 3: Efeito de *Lactobacillus paracasei* HA-196 e *Bifidobacterium longum* R0175 na frequência de evacuações em participantes com SII-D (IBD-D), na quarta e oitava semana de estudo.



Fonte: LEWIS, 2020.

Em relação à perspectiva sob as comorbidades psicológicas do mesmo estudo, não observaram nenhuma melhora significativa na pontuação e nem na avaliação geral da saúde entre os participantes de SII, em comparação com o placebo. Contudo, os participantes do grupo *B. longum* relataram aumento dos níveis de energia após 8 semanas, o que pode impactar diretamente em sua disposição e capacidade psicológica. Uma outra observação por Kennedy *et al.* (2014), trouxe evidências pré-clínicas ligando a microbiota a comportamentos semelhantes aos depressivos em modelos de ratos com depressão e microbiota alterada. Logo, esses agravantes foram principalmente derivados de estudos probióticos em que certas cepas como *L. rhamnosus*, *B. infantis* e uma formulação de *L. helveticus* e *B. longum*, exibiram propriedades semelhantes a antidepressivos, ou seja, uma das mesmas cepas utilizadas pelo estudo de Lewis. Curiosamente, o último estudo também demonstrou que, pelo menos em voluntários saudáveis, visar a microbiota dessa maneira poderia aliviar o sofrimento psicológico, incluindo um índice de depressão.

Outro contexto pertinente são os oligossacarídeos, que incluem frutanos (frutooligossacarídeos, inulina) e galacto-oligossacarídeos usados como prebióticos.

Um prebiótico é definido como um "substrato que é utilizado seletivamente pelo microrganismo hospedeiro, conferindo um benefício à saúde". Um efeito constitucional da inulina, frutooligossacarídeos e galacto-oligossacarídeos têm sido frequentemente descrito para queixas gastrointestinais, e vários estudos têm mostrado um resultado positivo de prebióticos em doenças inflamatórias intestinais ou SII. Frutooligossacarídeos dietéticos, aumentaram a proporção de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus Espécies*, em pacientes com SII, mas também provocaram flatulência e inchaço intestinal em alguns indivíduos. (DIETERICH *et al.* 2019).

Nos recentes estudos, concluiu-se que há poucas evidências sobre as recomendações confiáveis sobre cepas bacterianas específicas para a segurança e tratamento de todos os sintomas da SII. No entanto, as espécies *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* tiveram resultados satisfatórios em benefícios significativos para o tratamento da síndrome. Além disso, o consumo de prebiótico pode ter um efeito benéfico na melhora da composição da microbiota intestinal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou uma análise a respeito da Síndrome do Intestino Irritável. A fisiopatologia da doença caracterizada como um distúrbio gastrointestinal requer ainda estudos para que sejam encontradas conclusões mais precisas que possam determinar a origem dos sintomas da SII como os distúrbios motores, a hipersensibilidade visceral, as alterações no microbioma intestinal e a perturbação na regulação do eixo-intestino-cérebro, os quais são correlacionados com o desenvolvimento de comorbidades psiquiátricas relatada por mais da metade dos pacientes diagnosticados com a SII.

Há ainda escassez de estudos que correlacionam os distúrbios psiquiátricos com as disfunções gastrointestinais e que consolidam o desempenho que eles exercem no desenvolvimento da SII. O que se sabe até o presente momento é que as comorbidades psiquiátricas como ansiedade, depressão, estresse, entre outros, influenciam na desregulação do eixo-intestino-cérebro e na sintomatologia da SII através das alterações que ocorrem na microbiota intestinal. A microbiota intestinal desempenha um papel importante nas condições para o desenvolvimento e manutenção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (eixo HPA) e em pacientes com SII

a disbiose induz uma resposta hiperativa a esse eixo, além de causar o aumento de citocinas pró- inflamatórias e a redução da diversidade bacteriana.

Os tratamentos propostos para a SII visam a melhora do sintoma mais acentuado apresentado pelo paciente e varia de fármacos a terapia nutricional e probiótica. A evidência mais atual para o tratamento da SII é a adesão à dieta baixa em FODMAPs, com uma restrição máxima de 6 semanas, que tem como objetivo reduzir a ingestão de alimentos que contenham moléculas osmoticamente ativas e que possuem baixo teor de absorção e são rapidamente fermentados por bactérias. Vale ressaltar, que o uso de probióticos compõem também o tratamento de SII como das comorbidades psiquiátricas, principalmente de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus Espécies* e *B. longum*. Por fim, a utilização do diário alimentar auxilia no reconhecimento dos sinais e sintomas diante aos alimentos ingeridos, e dessa forma, a percepção com a retirada de alimentos específicos contribui para a melhora da sintomatologia e aceitação da dieta tornando-a menos restritiva.

Em síntese, conclui-se que o nutricionista possui um papel de suma importância para o tratamento da SII, e manejo das comorbidades psiquiátricas por meio da alimentação. A orientação e prescrição adequada e individualizada da terapia nutricional resultará em menos impactos ao organismo, e assim atendendo a uma melhora tanto da microbiota intestinal como do estado nutricional como um todo do paciente.

REFERÊNCIAS

ALTOBELLI, Emma *et al.* Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 9, n. 9, p. 940, ago. 2017. DOI:10.3390/nu9090940. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5622700/>. Acesso em: 24 de nov. 2020.

ASHA, Mohammad; KHALIL, Sundos. Efficacy and Safety of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. **Sultan Qboos University Medical Journal**, Sultan, v. 20, n. 1, p. 13-24. mar. 2020. DOI:10.18295/squmj.2020.20.01.003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7065695/>. Acesso em: 26 de out. 2020.

BASTOS, Tatiana Filipa Santos. Síndrome do Intestino Irritável e Dieta com restrição de FODMAPs. Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina. **Repositório UL**,

Lisboa, 2015/2016. Disponível em:
<https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/29541/1/TatianaFSBastos.pdf>. Acesso em:
27 de abr. 2020.

BAJ, Andreina; MORO, Elisabetta; BISTOLETTI, Michaela *et al.* Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. **International Journal of Molecular Sciences**, Itália, v. 20, n. 6, p. 2-37, mar. 2019. DOI: 10.3390/ijms20061482. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6471396/>. Acesso: em 20. nov. 2020.

BONAZ, Bruno; BERNSTEIN, Charles. Brain-Gut Interactions in Inflammatory Bowel Disease. **Reviews in Basic and Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v.144, n. 1, p. 36-49, jan. 2013. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.003. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.01136/full>. Acesso: em 14. abr. 2020.

BOSI, Annalisa; BANFI, Davide; BISTOLETTI, Michela *et al.* Tryptophan Metabolites Along the Microbiota-Gut-Brain Axis: An Interkingdom Communication System Influencing the Gut in Health and Disease. **International Journal of Tryptophan Research**, Itália, v.13, p.1-25, maio 2020. DOI: 10.1177/1178646920928984. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1178646920928984>. Acesso em: 28 de set. 2020.

BRAVO, Javier; FORSYTHE, Paul; CHEW, Marianne *et al.* Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, USA, v. 108, n. 38, p. 16050-16055, set. 2020. DOI: 10.1073/pnas.1102999108. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3179073/>. Acessado em: 11 de set. 2020.

BRZOZOWSKI, Bartosz *et al.* Mechanisms by which Stress Affects the Experimental and Clinical Inflammatory Bowel Disease (IBD): Role of Brain-Gut Axis. **Current neuropharmacology**, v. 14, n. 8, p. 892-900, nov. 2016. DOI:10.2174/1570159x14666160404124127. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5333596/>. Acesso em: 23 de nov. 2020.

CAMILLERI, Michael *et al.* Irritable Bowel Syndrome: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. **Mayo Clinic College of Medicine**, EUA, v. 239, p. 75-113, ago. 2016. DOI: 10.1007 / 164_2016_102. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27995391/> Acesso em: 24 de out. 2020.

CAMILLERI, Michael *et al.* Management Options for Irritable Bowel Syndrome. **Mayo Clinic College of Medicine**, Rochester, v. 93, n. 12, p. 1858-1872, dez. 2018. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.04.032
Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522596/>. Acesso em: 06 de out. 2020.

CARCO, Caterina; YOUNG, Wayne; GEARRY, Richard *et al.* Increasing Evidence That Irritable Bowel Syndrome and Functional Gastrointestinal Disorders Have a Microbial Pathogenesis. **Frontier in Cellular and Infection Microbiology**, Itália, v. 10, p. 1-24, set. 2020. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00468. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7509092/> . Acesso em: 06 de nov. 2020.

CATASSI, Carlo; ALAEDINI, Armin; BOJARSKI, Christian *et al.* The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Update. **Nutrients**, v. 9, n. 11, p. 2-16, nov. 2017. DOI: 10.3390/nu9111268. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5707740/>. Acesso em: 6 de nov. 2020.

CAYZEELE-DECHERF, Amélia; PÉLERIN, Fanny; LEUILLET, Sébastien, *et al.* *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: An individual subject meta-analysis. **World Journal of gastrointestinal**, v. 23, n. 2, p. 336–344, jan. 2017. DOI: 10.3748/wjg.v23.i2.336. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5236513/>. Acesso em: 26 de out. 2020.

CENIT, Maria; SANZ, Yolanda; CODONER-FRANCH, Pilar. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 30, p. 5486–5498, ago. 2017. DOI: 10.3748/wjg.v23.i30.5486. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5558112/>. Acesso em: 22 de nov. 2020.

CHANG, Full-Young. Irritable bowel syndrome: The evolution of multi-dimensional looking and multidisciplinary treatments. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 10, p. 2499–2514, mar. 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2499. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3949260/>. Acesso em: 22 de nov. 2020

CHONG, Pei; CHIN, Voon; LOOI, Chung; WONG, Won; MADHAVAN Priya; YONG, Voon. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. **Frontiers in microbiology**, v.10, p. 1-23, maio/jun. 2019. DOI:10.3389/fmicb.2019.01136. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6579922/>. Acesso em: 14 de abr. 2020.

COLLINS, Stephen *et al.* Interrogating the Gut-Brain Axis in the Context of Inflammatory Bowel Disease: A Translational Approach. **Basic Science Review Article**, Canadá, v. 20, n. 10, p. 1-9, jan. 2020. DOI: 10.1093/ibd/izaa004. Disponível em: <https://academic.oup.com/ibdjournal/advance-article-abstract/doi/10.1093/ibd/izaa004/5714219>. Acesso em: 21 de set. 2020.

CRUZ, Cristiane. **Síndrome do Intestino Irritável: Aspectos Clínicos, Psicológicos e Nutricionais**. 2016. Tese de Doutorado - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, São Paulo, Campinas, 2016. Disponível em: http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/310797/1/Cruz_CristianeKibuneNagasakoVieirada_D.pdf. Acesso em: 05 de abr. 2020.

CUOMO, Rosário *et al.* Irritable bowel syndrome and food interaction. **World Journal of Gastroenterology**, Italy, v. 20, jul. 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8837. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i27/8837.htm>. Acesso em: 24 de out. 2020.

DALE, Hanna; RASMUSSEN, Stella; ASILLER, Ozgun; LIED, Gulen. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. **Nutrients**, Norway, v. 11, n. 9, p. 1-15, set. 2019. DOI: 10.3390/nu11092048. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769995/#B40-nutrients-11-02048>. Acesso em: 26 de out. 2020.

DIAZ, Julio; RUIZ-OJEDA, Francisco; GIL-CAMPOS, Mercedes; GIL, Angel. Mechanisms of Action of Probiotics. **Advances in Nutrition an International Review Journal**, Espanha, v. 10, p. 49-66, jan. 2019. DOI: 10.1093/advances/nmy063. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6363529/#bib3>. Acesso em: 26 de abr. 2020.

DIDARI, Tina *et al.* Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, p.1-14, 14 de mar. 2015. DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3072. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25780308/>. Acesso em: 11 de out. 2020.

DIETERICH, Walburga and ZOPF, Yurdagul. Gluten and FODMAPS—Sense of a Restriction/When Is Restriction Necessary?. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 1-12, ago. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11081957>. Disponível em: [Nutrients | Free Full-Text | Gluten and FODMAPS—Sense of a Restriction/When Is Restriction Necessary? \(mdpi.com\)](https://www.mdpi.com/2072-6641/11/8/1957). Acesso em: 17 de nov. 2020.

DINAN, Timothy *et al.* Brain-gut-microbiota axis and mental health. **Psychosomatic Medicine Publish Ahead of Print**, Irlanda, v. 82, n. 9, p 809. 27, abr. 2017. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000519. Disponível em: [Psychosomatic Medicine \(lww.com\)](https://www.lww.com). Acesso em: 02 de nov. 2020.

DISTRUTTI, Eleonora. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, p. 1-24, 21 de fev. 2016. DOI: 10.3748 / wjg.v22.i7.2219. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26900286/> Acesso em: 26 de set. 2020.

EL-SALHY, Magdy *et al.* Dietary fiber in irritable bowel syndrome (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, p. 1-7, 19 de jul. 2017. DOI:

10.3892/ijmm.2017.3072. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731144/>. Acesso em: 07 de out. 2020.

EL-SALHY, Magdy; GILJA, Odd *et al.* Interaction between ingested nutrients and gut endocrine cells in patients with irritable bowel syndrome (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, v. 34, n. 2, p. 363-371, 14 de jun. 2014. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1811. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4094590/>. Acessado em: 06 de nov. 2020

ENCK, Paul; AZIZ, Qasim; BARBARA, Giovanni *et al.* Irritable bowel syndrome. **Nature Reviews/ Disease Primers**. Alemanha, v. 2, p. 1-24, mar. 2016. DOI: doi:10.1038/nrdp.2016.1. Disponível em:
<https://www.nature.com/articles/nrdp201614>. Acesso em: 19 de set. 2020.

FADGYAS-STANCUELETE, Mihaela; BUGA, Ana-Maria *et al.* The relationship between irritable bowel syndrome and psychiatric disorders: from molecular changes to clinical manifestations. **Journal of Molecular Psychiatry**, v. 2, n. 1, p. 2-7, jun. 2014. DOI: 10.1186/2049-9256-2-4. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4223878/>. Acesso em: 19 de nov. 2020.

FARZI, Aitak; FROHLICH, Esther; HOLZER, Peter. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. **Neurotherapeutics**, Austria, v. 15, n. 1, p. 5-22, jan. 2018. DOI: 10.1007/s13311-017-0600-5. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5794709/>. Acesso em: 20 de nov. 2020.

FERNANDES, Maria Clara; CASTRO, Mateus; LIMA, Yana *et al.* Síndrome do intestino irritável: diagnóstico e tratamento. **Revista Eletrônica Acervo Saúde /Electronic Journal Collection Health**, Belém, v. 12, n. 5, p. 1-9, jan/abr. 2020. DOI: 10.25248/reas.e2964.2020. Disponível em:
<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/2964/1870>. Acesso em: 17 de Set. 2020.

GAO, Jing; XU, Kang *et al.* Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. **Frontiers**. Austrália, v. 8, p. 1-22, fev. 2018. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00013. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29468141/>. Acesso em: 12 de nov. 2020.

GUARNER, Francisco; SANDERS, Mary, *et al.* Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia, Probióticos e Prebióticos. **World Gastroenterology Organisation, Global Guidelines and cascades**, fev. 2017. Disponível em:
<https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-portuguese>. Acessado em: 23 de nov. 2020.

HETTERICH, Larissa *et al.* Psychotherapeutic Interventions in Irritable Bowel Syndrome. **Frontiers**, v. 11, n. 286, p. 12, abr.2020. DOI:[10.3389/fpsy.2020.00286](https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00286).

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7205029/>. Acesso em: 21 de ago. 2020.

HILLS, Ronald *et al.* "Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease." **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1613, jul. 2019. DOI:10.3390/nu11071613. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6682904/>. Acesso em: 24 de nov. 2020.

KENNEDY, Paul; CRYAN, John; DINAN, Timothy *et al.* Irritable bowel syndrome: A microbiome-gut-brain axis disorder?. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 39, p. 14105–14125, out. 2014. DOI:10.3748/wjg.v20.i39.14105. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4202342/>. Acesso em: 21 de nov. 2020.

KIM, yong-ku; SHIN, Cheolmin. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Patho-physiological Mechanisms and Novel Treatments. **Current Neuropharmacology**. Bentham Science Publishers, South Korea, v.16, n.5, p. 559–573, jun.2018. DOI:10.2174/1570159X15666170915141036. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5997867/#r42>. Acesso em: 11 de out. 2020.

LAATIKAINEN, Reijo *et al.* Randomised Controlled Trial: Partial Hydrolysis of Casein Protein in Milk Decreases Gastrointestinal Symptoms in Subjects with Functional Gastrointestinal Disorders. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 2140, jul. 2020. DOI:10.3390/nu12072140. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7400865/>. Acesso em: 24 de nov. 2020.

LEE, Changhyun *et al.* The Increased Level of Depression and Anxiety in Irritable Bowel Syndrome Patients Compared with Healthy Controls: Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of neurogastroenterology and motility**, v. 23, n. 3, p. 349-362, jul. 2017. DOI:10.5056/jnm16220. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5503284/>. Acesso em: 23 de Nov. 2020.

LEE, Yao-Tung *et al.* Risk of Psychiatric Disorders seguinte Irritable Bowel Syndrome: A Nationwide Population-Based Cohort Study. **PloS one**, v. 10, n. 7, p. 1-12, jul. 2015. DOI: 10.1371 / journal.pone.0133283. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4519183/>. Acesso em 24. Novembro. 2020

LEWIS, Erin *et al.* Efficacy of *Lactobacillus paracasei* HA-196 and *Bifidobacterium longum* R0175 in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Randomized, Placebo-Controlled Study. **Nutrients**, v. 12, N. 4, p. 1159, abr. 2020. DOI:10.3390/nu12041159. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7230591/>. Acesso em: 24 de nov. 2020.

MARESE, Angélica; FICAGNA, Eduardo; PARIZOTTO, Rubiani; LINARTEVICH, Vagner. Principais Mecanismos que Correlacionam a Microbiota intestinal com a patogênese da depressão. **FAG Journal of Health-ISSN**. v.1, n.3, p. 232-239, maio/set. 2019. DOI: 10.35984/fjh.v1i2.40. Disponível em: <https://fjh.fag.edu.br/index.php/fjh/article/view/40/109>. Acesso em: 06 de maio 2020.

MARI, Amir; BACKER, Fadi; MAHAMID, Mahmud *et al.* The Evolving Role of Gut Microbiota in the Management of Irritable Bowel Syndrome: An Overview of the Current Knowledge. **Journal of Clinical Medicine**, Israel, v. 9, n. 685, p. 1-13, mar. 2020. DOI: 10.3390/jcm9030685. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7141230/>. Acesso em: 19 de nov. 2020.

MARQUES, Andrea. **Síndrome do Intestino Irritável fisiopatologia e abordagem terapêutica**. Instituto de ciências biomédicas Abel Salazar, Portugal, p. 52, 2012. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/66065/2/31025.pdf>

MOLONEY, Rachel; JOHNSON, Anthony; O'MAHONY, Siobhain *et al.* Stress and the Microbiota–Gut–Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. **Neuroscience & Therapeutics**. USA, v. 22, n. 2, p. 102-117, fev/dez. 2016. DOI: 10.1111/cns.12490. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6492884/>. Acesso em: 20 de nov. 2020.

MORAES-FILHO Joaquim; MM QUIGLEY Eamonn. The Intestinal Microbiota and The Role of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: a review. **Arquivos Gastroenterol**, v. 52, n. 4, p. 1-8, out/dez. 2015. DOI: 10.1590/S0004-28032015000400015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032015000400331&lang=p. Acesso em: 03 de abr. 2020.

MORARU, Ioana G *et al.* Irritable Bowel Syndrome and Small Intestinal Microflora. What do we know?. **Rom J Intern Med**, Romênia, v. 53, n. 1, p. 103-724, jan/mar. 2015. DOI: 10.1515/rjim-2015-0014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26076568/>. Acesso em: 05 de nov. 2020.

MOSER, Gabriele; FOURNIER, Camille; PETER, Johannes. Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome. **Wien Med Wochenschr**, Viena, v. 168, p. 62-65, set. 2018. DOI:10.1007 / s10354-017-0592-0. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10354-017-0592-0> Acesso em: 20 de set. 2020.

NIU, Heng-Li; XIAO, Ji-Yuan. The efficacy and safety of probiotics in patients with irritable bowel syndrome: Evidence based on 35 randomized controlled trials. **International Journal of Surgery**, p. 1-12, jan. 2020. DOI:10.1016/j.ijssu.2020.01.142. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014597/> Acesso em: 30 de set. 2020.

OLIVEIRA, Paulo; REIS, Joana; REIS, Marisa *et al.* A dieta com restrição de FODMAP reduz os sintomas no síndrome do intestino irritável? Uma revisão baseada na evidência. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, Portugal, v. 36, n. 2, p. 126-134, abr. 2020. DOI: 10.32385/rpmgf.v36i2.12545. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?pid=S2182-51732020000200004&script=sci_arttext&tlng=en. Acessado em: 06 de nov. 2020.

O' MAHONY, Siobhain *et al.* Irritable Bowel Syndrome and Stress Related Psychiatric Co-morbidities: Focus on Early Life Stress. **Rom J Intern Med**, Irlanda, v. 239, p. 219-246, ago. 2017. DOI: 10.1007/164_2016_128. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28233180/>. Acesso em: 23 de out. 2020.

ORLANDO, Antonella *et al.* Improved Symptom Profiles and Minimal Inflammation in IBS-D Patients Undergoing a Long-Term Low-FODMAP Diet: A Lipidomic Perspective. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1652. jun. 2020. DOI:10.3390/nu12061652. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7353020/>. Acesso em 24 de nov. 2020.

QIN, Hong-Yan; CHENG, Chung-Wah; TANG, Xu-Dong; BIAN, Zhao-Xiang. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. **World Journal of Gastroenterology**, China, v. 20, n. 39, p. 14126-1413, out. 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14126. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25339801/>. Acesso em: 20 de out. 2020.

RIBEIRO, Luana; ALVES, Natália; SILVA-FONSECA, Vilma; NEMER, Aline. Influência da resposta individual ao estresse e das comorbidades psiquiátricas na síndrome do intestino irritável. **Revista Psiquiátrica Clínica**, Ouro Preto, v. 38, n. 2, p. 77-83, maio. 2011. DOI: 10.1590/S0101-60832011000200007. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rpc/v38n2/v38n2a07.pdf>. Acesso em: 01. maio. 2020.

SILVA, Kaio Maciel de. Avaliação Comportamental do Potencial Efeito de Bifidobacterium lactis HN019® em Modelo Animal de Depressão e Ansiedade. **Repositório Kroton**, Londrina, 6 de mar. 2017. Disponível em: <https://repositorio.pgsskroton.com/bitstream/123456789/2555/1/Vers%C3%A3o%20final%20Kaio%20Maciel%20dos%20Santos%20Silva.pdf>. Acesso em: 25 de ago. 2020.

SINAGRA, Emanuele; UTZERI, Erika; MORREALE, Gaetano *et al.* Microbiota-gut-brain axis and its affect inflammatory bowel disease: Pathophysiological concepts and insights for clinicians. **World Journal of clinical Cases**, Itália, v. 8, p. 1013-1025, mar. 2020. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i6.1013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7103973/>. Acesso em: 17 de set. 2020.

VALENTE, Guilherme. **Repercussões da intervenção psicológica em pacientes com Síndrome do Intestino Irritável**. 2016. Tese de Doutorado - Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2016. Disponível em:

<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/47/47133/tde-20032017-124933/pt-br.ph>. Acesso em: 06 de nov. 2020.

YU, Yanbo *et al.* Enteroendocrine Cells: Sensing Gut Microbiota and Regulating Inflammatory Bowel Diseases. **Inflammatory bowel diseases**. v. 26, n. 1, p. 11-20, jan. 2020. DOI:10.1093/ibd/izz217. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7539793/>. Acesso em: 22 de nov. 2020.

ZHANG, Qing-E *et al.* Depressive symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis of comparative studies. **International journal of biological sciences**, vol. 14, n. 11, p. 1504-1512, ago. 2018. DOI:10.7150/ijbs.25001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6158731/>. Acesso em: 22 de nov. 2020.

ZHOU, Qiqi *et al.* Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. **Neurogastroenterology**, New Orleans, v. 68, n. 6, p. 996-1002, jul. 2018. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315136. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30108163/>. Acesso em: 03 de nov. 2020.