

A MICROBIOTA INTESTINAL NA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL E O POTENCIAL RECURSO AO USO DE PROBIÓTICOS E PREBIÓTICOS

Maria Eduarda de Medeiros de Santana¹
Maria Creuza do Espirito Santo Barros²

RESUMO

Introdução: A Síndrome do Intestino Irritável (SII) é uma das mais comuns desordens do trato gastrointestinal que afeta parte da população mundial e que reflete negativamente no sistema global de saúde, além de diminuir a qualidade de vida dessas pessoas. Apresenta-se como um transtorno do eixo cérebro-intestino e se relaciona com o papel da microbiota intestinal. Visto ser uma doença de difícil diagnóstico, necessita-se de um tratamento rápido não somente farmacológico, mas, também, principalmente associado ao uso de probióticos e prebióticos na modulação da microbiota, aliados a uma dieta adequada. **Objetivo:** Evidenciar a importância das opções terapêuticas, não farmacológicas, oferecidas atualmente como intervenções dietoterápicas, capazes de minimizar os impactos físicos e nutricionais aos pacientes. **Metodologia:** Revisão bibliográfica no formato narrativo, como artigos científicos e teses de diferentes autores, com informações das bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e, também, o site de buscas Google Acadêmico. **Considerações:** A microbiota intestinal relaciona-se diretamente à saúde do hospedeiro e, por isso, deve ser mantida em equilíbrio, pois participa da regulação de funções cerebrais e modulação dos comportamentos e processos psicológicos. Avalia-se positivamente o uso de probióticos e prebióticos em pacientes com a SII, como forma de melhorar a condição da disbiose intestinal e consequente melhora na qualidade de vida.

Palavras-chave: síndrome do intestino irritável; microbiota; disbiose; probiótico; prebiótico.

THE INTESTINAL MICROBIOTA IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME AND THE POTENTIAL USE OF PROBIOTICS AND PREBIOTICS

ABSTRACT

Introduction: Irritable Bowel Syndrome (IBS) is one of the most common disorders of the gastrointestinal tract that affects part of the world's population and that reflects on the global health system, in addition to reducing the quality of life of these people. It presents itself as a disorder of the gut-brain axis and is related to the role of the intestinal microbiota. Since it is a disease that is difficult to diagnose, a quick treatment is needed, not only pharmacologically, but also mainly associated with the use of probiotics and prebiotics in the modulation of the microbiota, combined with an adequate diet. **Objective:** To highlight the importance of therapeutic, non-pharmacological options, currently presented as dietary interventions, capable of minimizing the physical and nutritional effects on patients. **Methodology:** Bibliographic review in narrative format, such as scientific articles and theses by different authors, with information from the databases: Virtual Health Library (VHL), National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and also, the Google Scholar search engine. **Considerations:** The intestinal microbiota is directly related to the

¹Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

²Professora de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

health of the host and, therefore, must be kept in balance, as it participates in the regulation of voluntary functions and modulation of behavioral and psychological processes. The use of probiotics and prebiotics in patients with IBS is positively evaluated as a way to improve the condition of intestinal dysbiosis and consequently improve quality of life.

Keywords: irritable bowel syndrome; microbiota; dysbiosis; probiotic; prebiotic.

1 INTRODUÇÃO

Os distúrbios intestinais funcionais, presentes mundialmente, afetam indivíduos sem levar em consideração idade, sexo, cor, raça ou estado socioeconômico. Correspondem a um espectro de distúrbios gastrointestinais crônicos e apresentam sintomas como dor e distensão abdominais, e, principalmente, mudanças no hábito intestinal, variando entre constipação e diarreia, podendo ocorrer isolada ou conjuntamente. Além de diminuir a qualidade de vida das pessoas, reflete negativamente no sistema global de saúde. Os avanços científicos possibilitaram a classificação dos distúrbios intestinais funcionais em categorias, estando entre elas a Síndrome do Intestino Irritável (SII) (LACY, B. E. *et al.*, 2016).

A SII é a mais comum desordem do trato gastrointestinal, com prevalência mundial entre 7% a 21%. Apresenta-se como um transtorno do eixo cérebro-intestino. Os sintomas, diarreia ou constipação com dor intensa e estresse psicossocial, em um determinado paciente, refletem quais componentes do eixo cérebro-intestino estão afetados e qual a intensidade desse problema (DE OLIVEIRA, M. L. *et al.*, 2021).

Por muito tempo, os distúrbios intestinais funcionais não possuíam biomarcadores para o devido diagnóstico, ou seja, este era desprovido de um critério universalmente harmônico, necessitando-se, assim, de parâmetros para uma validação apropriada. No entanto, a partir das décadas 80-90, foram desenvolvidos os critérios de Roma, que objetivaram desenvolver um sistema de classificação com base em sintomas para estabelecer padrões diagnósticos para pesquisa e assistência, realizar revisão sistemática da literatura sobre o assunto e validar e/ou mudar esses critérios fundamentados em evidências (DROSSMAN, D. A., TACK, J., 2022).

Há evidências que sugerem um possível papel da microbiota no desenvolvimento da SII. Esta tem sido associada ao supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO) e infecção gastrointestinal prévia, sugerindo que a disbiose entérica, ou seja, homeostase microbiana interrompida, é um potencial mecanismo patogênico. Esse papel ainda não está bem definido, mas é provável que altere a função da barreira protetora e a inflamação da mucosa. Pessoas híginas, possuem a composição da microbiota intestinal diferente de pacientes com SII, isso porque, os achados variam a depender da dieta e estilo de vida das pessoas (BONETTO, S. *et al.*, 2021; WEBER, J. B.; WEBER, C. S. B.; FERRAZ, A. R., 2022).

Assim, mostra-se necessário um diagnóstico precoce e o consequente tratamento adequado, pois a SII, embora não esteja associada ao aumento da mortalidade, pode-se afirmar que ela diminui consideravelmente a qualidade de vida das pessoas, além de ser um ônus econômico para a sociedade e para os sistemas de saúde. Nesse contexto, tanto o diagnóstico, quanto o tratamento, apresentam desafios e exigem uma relação médico-paciente confiável, pois o manejo clínico de pacientes com SII requer abordagens farmacológicas e não farmacológicas, além de ser baseado sobre a sintomatologia prevalente (WEBER, J. B.; WEBER, C. S. B.; FERRAZ, A. R., 2022).

Dentro da abordagem não farmacológica, estudos têm levantado o potencial recurso do uso de probióticos e prebióticos na modulação da microbiota, indo além de um modismo

alimentar. O uso de suplementação por meio de probióticos, aliado a uma dieta equilibrada e a redução de alimentos fermentáveis, colaboram não só para o controle da sintomatologia, como também possibilitam um aumento na qualidade de vida dos pacientes com SII (DE LIMA, C. S. *et al.*, 2022).

A análises dos estudos epidemiológicos e clínicos buscam avaliar se o uso de probióticos e prebióticos em pacientes com a SII melhoram a condição de disbiose intestinal e, conseqüentemente, se possibilitam uma melhora na qualidade de vida (DA SILVA JÚNIOR, E. L.; GONZALEZ, L. F. C., 2022). Assim, o presente artigo visa mostrar a importância das opções terapêuticas, não farmacológicas, oferecidas atualmente como intervenções dietoterápicas, capazes de minimizar os impactos físicos e nutricionais aos pacientes.

2 METODOLOGIA

A pesquisa foi elaborada por meio de uma revisão bibliográfica no formato narrativo, em que foi utilizado material publicado por outros autores, como artigos científicos e teses. Este modelo de revisão é amplo, sendo fundamental para descrever e discutir o desenvolvimento de inúmeros assuntos (ROTHER, E. T., 2007).

Para a realização desse artigo, foram coletadas informações das bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e, também, o site de buscas Google Acadêmico. Tendo sido utilizadas as palavras-chave: “síndrome do intestino irritável”, “microbiota”, “disbiose”, “probiótico” e “prebiótico”, e seus respectivos em inglês, abrangendo um período de 19 anos (2003-2022).

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Microbiota intestinal

É importante destacar que a microbiota intestinal pode ser entendida como um conjunto de microrganismos que habitam, de forma harmônica, no trato gastrointestinal (TGI) humano, sendo colonizada logo após o nascimento. Dessa forma, é um ecossistema composto por bactérias, fungos e vírus, entretanto, essencialmente bacteriano. Integra o sistema homeostático de modo que o desequilíbrio dessa relação reflete, de forma direta, na saúde do hospedeiro, visto que, a mesma garante o funcionamento regular do intestino, contribuindo para a saúde física e mental (MORAES-FILHO, J. P.; QUIGLEY, E. M., 2015).

Estima-se que habitem no TGI cerca de dezenas de trilhões desses microrganismos, variando de 500 a 1.000 espécies distintas coexistindo. Dentre as funções da microbiota, evidencia-se a proteção antibacteriana (impedindo o estabelecimento de patógenos indesejáveis), função imunoestimulante (favorecendo a maturação do sistema imunológico) e função metabólica (agindo na degradação de metabólitos que chegam ao cólon) (BRANDT, K. G. *et al.*, 2006).

Além disso, por considerar que a formação da microbiota intestinal só ocorre após o nascimento, pois os neonatos são estéreis, ela se desenvolve e se estabelece como um complexo mecanismo (sendo constituído por microbiota residente/nativa – autóctone e de transição temporária – alóctone) suscetível de influência de fatores externos, sendo eles ligados ao tipo de parto (normal ou cesáreo) e amamentação (aleitamento materno ou administração de fórmulas), exposição ambiental e características genéticas. Esses fatores são capazes de modular a formação do ecossistema, pois sua composição definitiva é obtida em torno dos dois anos de idade, mantendo-se estável até que alterações no sistema imunológico, fatores genéticos e ambientais alterem sua composição (BRANDT, K. G. *et al.*, 2006).

Como visto, a microbiota intestinal se relaciona com a saúde do hospedeiro. Assim, as bactérias podem ser patogênicas, no entanto, essenciais à vida, proporcionando uma simbiose entre o hospedeiro e as bactérias, como um mutualismo onde ambos se beneficiam em prol da saúde. Vale acrescentar que essa relação mutualista com a microbiota intestinal possui 95% das bactérias que não trazem malefícios (MORAES-FILHO, J. P.; QUIGLEY, E. M., 2015).

No TGI, a colonização bacteriana se realiza por meio de sítios de adesão específicos, determinados geneticamente, podendo sofrer interferências ou causar alterações nos receptores de células da mucosa. Essa colonização ocorre de forma permanente no intestino, tornando-se a microbiota natural do TGI. Deve-se acrescentar que os microrganismos colonizadores influenciam na transformação de nutrientes, no suprimento de vitaminas, na maturação da imunidade da mucosa e na comunicação eixo cérebro-intestino (PAIXÃO, L. A.; CASTRO, F. F. S., 2016).

Bactérias distintas se fazem presentes em toda a região gastrointestinal. No estômago e no intestino delgado se fazem presentes em menores quantidades, em razão da ação do suco gástrico. Já no íleo, há uma área de transição, sendo o cólon um ambiente propício para o crescimento bacteriano por não haver tantas secreções intestinais, mas sim, abrangente fonte de nutrição. É fundamental que haja uma relação de equilíbrio que favoreça tanto o hospedeiro quanto a microbiota intestinal (PAIXÃO, L. A.; CASTRO, F. F. S., 2016).

3.1.1 Composição da microbiota intestinal

A princípio, há quatro filos principais que colonizam o TGI, representando 98% da microbiota intestinal, sendo esses: Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria e Actinobacteria. Acredita-se que os filos Bacteroidetes e Firmicutes representam 90% da composição bacteriana intestinal saudável, dentre os gêneros que dominam esse ecossistema (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Clostridium* e *Lactobacillus*). Sua composição apresenta bactérias benéficas/probióticas e patogênicas. Como exemplo do primeiro grupo, têm-se as Bifidobactérias e os Lactobacilos (gêneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*). No segundo grupo, podem ser listadas a família Enterobacteriaceae e o gênero *Clostridium*. Compõem ainda a microbiota o gênero *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* e *Ruminococcus*. Evidencia-se que a mudança na razão entre esses filos ou a inclusão de novos grupos bacterianos, ocasionam um desequilíbrio da microbiota intestinal, conhecido como disbiose (MORAES-FILHO, J. P.; QUIGLEY, E. M., 2015).

Por ser o filo predominante no intestino humano, os Bacteroidetes (bactérias gram-negativas), possuem características fermentativas e capacidade de modular o sistema imune à fim de beneficiar o indivíduo. Nesse filo, há a prevalência de *Bacteroides* e *Prevotella*, sendo associados à manutenção intestinal e prevenção de doenças. Corriqueiramente, o gênero *Bacteroides* é o mais encontrado e normalmente é associado a dietas ricas em proteínas e gorduras saturadas. No entanto, nos casos de haver o gênero *Prevotella*, este se torna prevalente e é associado ao consumo de carboidratos, fibras e açúcares simples (sacarose, frutose e lactose). Quando ocorre a disbiose, as espécies do gênero *Bacteroides* são associadas às infecções significativas e às inflamações intestinais (MORAES-FILHO, J. P.; QUIGLEY, E. M., 2015).

A microbiota intestinal conta ainda com o filo Firmicutes (bactérias gram-positivas), que inclui o gênero de *Lactobacillus* e *Clostridium*, dentre mais de 200 gêneros de bactérias.

Estes dois gêneros estão ligados às atividades imunomoduladoras, mas existem outros gêneros associados à indução de inflamações (ROUND, J. L.; MAZMANIAN, S. K., 2009).

Em relação ao filo Proteobacteria (bactérias gram-negativas), em intestino humano saudável, seu aumento pode ser considerado uma resposta transitória a alterações externas, como, por exemplo, dietas. Mas, se for um aumento crônico, pode indicar uma microbiota instável. Nesse filo, há presença da família Enterobacteriaceae, que engloba a *Escherichia coli* (bactéria comensal). Em indivíduos saudáveis pode ser habitual, mas em altas proporções se ligam a alterações funcionais e doenças inflamatórias (RINNINELLA, E. *et al.*, 2019).

Mais um gênero presente é o Bifidobacterium (bactérias gram-positivas), agindo benéficamente na produção de vitaminas, estimulação do sistema imunológico, inibição de bactérias patogênicas, melhora na digestão alimentar, manutenção da barreira intestinal e defesa contra patógenos (ROUND, J. L.; MAZMANIAN, S. K., 2009).

As alterações na microbiota podem resultar em patologias, daí a importância de mantê-la estabilizada desde a infância até a vida adulta para que haja a menor interferência de fatores externos e internos capazes de modificar a microbiota. Assim, deve ser acompanhada e compreendida e seu monitoramento pode-se dar por sequenciamento de DNA. Informações sobre as bactérias identificadas podem ser valiosas para se proceder com condutas individualizadas firmadas em evidências (MORAES-FILHO, J. P.; QUIGLEY, E. M., 2015).

3.2 Desequilíbrio da microbiota intestinal: Disbiose

Muitas doenças inflamatórias e imunomediadas são decorrentes de um desequilíbrio da microbiota, pois este pode ocasionar a perda de efeitos imunes normais reguladores na mucosa do intestino. Daí a importância de se obter uma homeostase adequada do TGI para que ocorra adequadas modulação do sistema imune e indução da tolerância imunológica, sob pena de ocorrer a disbiose (FRANCINO, M. P., 2014).

Quando ocorrem grandes mudanças na proporção entre os filos Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria e Proteobacteria, a função da microbiota é alterada, levando à disbiose. Em uma microbiota em desequilíbrio pode ocorrer um agravante, como, por exemplo, aumento da permeabilidade ou constipação intestinal, pois a quebra dos peptídeos e reabsorção de toxinas no lúmen intestinal, dão-se de forma inadequada, fazendo com que surjam patologias devido ao mau funcionamento (PAIXÃO, L. A.; CASTRO, F. F. S., 2016).

Estudos sugerem que a disbiose pode estar envolvida em doenças como a SII, doenças inflamatórias intestinais, obesidade, diabetes, entre outras. Portanto, manter um equilíbrio adequado da microbiota intestinal é importante para a saúde do corpo. Em pacientes com SII, pesquisas têm demonstrado alterações na composição da microbiota, como diminuição de bactérias produtoras de ácido butírico e aumento de bactérias produtoras de metano, sendo essas alterações capazes de contribuir para hipersensibilidade visceral, motilidade gastrointestinal alterada, distúrbios pós-infecciosos, alteração da microbiota e inflamação no intestino característicos da SII (ZAŁĘSKI, A.; BANASZKIEWICZ, A.; WALKOWIAK, J., 2013).

O ácido butírico (butanóico), um tipo de ácido graxo de cadeia curta (AGCC), desempenha papéis benéficos no TGI, sendo facilmente absorvido pelas células epiteliais do cólon e usado como principal fonte de energia. As bactérias produtoras de butirato, não permitem o crescimento de patógenos como *Escherichia coli*, *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.* e *Shigella spp.* Além disso, é um importante regulador da proliferação e apoptose de colonócitos, motilidade do TGI e composição da microbiota bacteriana,

participando da imunorregulação e da atividade anti-inflamatória (ZALĘSKI, A.; BANASZKIEWICZ, A.; WALKOWIAK, J., 2013).

A microbiota dos seres humanos saudáveis é estável, ou seja, os agentes patogênicos adquiridos são rapidamente eliminados pela presença da microbiota comensal. Entretanto, pode haver uma desordem na microbiota natural ao se obter quantidades significativas de bactérias patogênicas (*Salmonella spp.*, *Vibrio* ou *Estafilococcus*), ou uso exacerbado de antibióticos. Alguns antibióticos prolongam seus efeitos selecionando microrganismos e a consequente perda da microbiota comensal, fazendo com que bactérias mais adaptadas se propaguem (JERNBERG, C. *et al.*, 2010).

Outro fator que contribui para a disbiose é a má digestão, pois o estômago produz ácido suficiente para acabar com as bactérias patogênicas ingeridas na maioria das vezes com os alimentos. Acrescenta-se a essa lista, o uso abusivo de laxantes, alto consumo de alimentos processados, exposição a toxinas ambientais e materiais fermentáveis e o comprometimento imunológico do hospedeiro. Com isso, a microbiota realiza produção de metabólitos que serão absorvidos pelo sangue podendo alcançar o cérebro e o fígado (PAIXÃO, L. A.; CASTRO, F. F. S., 2016).

3.3 Alterações na microbiota intestinal na SII

Muitos distúrbios no TGI se constituem como doenças que podem afetar a saúde do sistema digestivo, provocando, por diversas vezes, sintomas semelhantes, mas refletindo enfermidades distintas, como o que ocorre com os sintomas da SII e da SIBO. Nesse caso, os sintomas podem se sobrepor aos da SII. Esses distúrbios podem ser causa um para o outro, ou seja, as alterações no intestino causadas pela SII podem desencadear a SIBO (MAZZAWI, T. G., 2022).

O que se destaca, tanto em uma quanto em outra, são as alterações na proporção de vários grupos bacterianos e a diminuição da diversidade bacteriana quando comparados os doentes de SII/SIBO com pessoas saudáveis. Na SII, os achados mais consistentes mostram uma diminuição da proporção de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e um aumento do gênero *Enterobacter*. Estudos baseados em técnicas de reação em cadeia polimerase (PCR), convencional e em tempo real, e estudos baseados em técnicas de sequenciamento do DNA de nova geração, confirmam essa alteração (QUIGLEY, E. M. M. *et al.*, 2015).

Com a violação da barreira epitelial, ocorre a SII e o desenvolvimento da inflamação, visto que na normalidade a mucosa epitelial delimita os microrganismos em sua superfície, que por respostas homeostáticas, realizam a simbiose, mantendo-a íntegra. Esse fato contribui para a pouca diversidade microbiana, lembrando que é a disbiose a responsável pela perda da diversidade (GOMES, C. S. P., 2019).

Além disso, a tecnologia utilizada permite a caracterização detalhada da microbiota dos diferentes tipos de SII, a serem detalhados oportunamente: a diminuição da quantidade de *Lactobacillus* na SII-D (SII diarreica) do que na SII-C (SII constipada), quantidades mais baixas de *Bifidobacterium* na SII-D, quantidades maiores de *Veillonella* na SII-C do que nos grupos controles, níveis mais elevados de *Enterobacteriaceae* e mais baixos de *Faecalibacterium prausnitzii* na SII-D do que em controles saudáveis, níveis aumentados de *Streptococcus* na SII-D e diminuídos da SII-C, níveis aumentados de *Methanobrevibacter* na SII-C e diminuídos na SII-M (SII mista), citando apenas alguns (GUARNER, F.; MALAGELADA, J. R., 2003).

Em relação aos métodos de colheita das amostras, estes influenciam na composição da microbiota. As amostras colhidas do material fecal mostram majoritariamente as bactérias

do lúmen do cólon distal, não refletindo a completa composição do cólon proximal. Entretanto, as amostras por biópsia mostram, em sua maioria, a microbiota associada à mucosa (GUARNER, F.; MALAGELADA, J. R., 2003).

Saber a composição e a diversidade bacteriana permite uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da SII, como por exemplo, bactérias produtoras de butirato (*Faecalibacterium*, *Eubacterium* e *Roseburia*) são pouco numerosas e este é essencial para distinguir células epiteliais e aumentar a absorção de eletrólitos e água, fato esse que mantém a função e barreira intestinais. Com esse quadro, aumenta-se o estado inflamatório, facilitando o surgimento da doença (ZHUANG, X. *et al.*, 2017).

Também nos permite identificar as diferenças entre os subtipos de SII, exemplificado pelas bactérias metanogênicas, que removem o excesso de hidrogênio e o convertem em metano (metanogênese: etapa final do processo global de degradação anaeróbica da matéria orgânica biodegradável em metano e dióxido de carbono). Pessoas com SII possuem níveis mais baixos desses agentes metanogênicos, dificultando a remoção do hidrogênio do cólon, explicando, assim, o excesso de gás, as flatulências e as dores abdominais (ZHUANG, X. *et al.*, 2017).

Na SII-C há um aumento destas bactérias metanogênicas, produzindo mais metano, que acaba retardando a motilidade intestinal, explicando a constipação. A gravidade da constipação se relaciona com o trânsito intestinal lento e o grau de atividade metanogênica. Na SII-D os níveis de agentes metanogênicos são mais baixos acumulando muito hidrogênio e produzindo pouco metano. Com a acumulação excessiva de gás, há uma aceleração do trânsito intestinal, caracterizando a hipersensibilidade visceral (QUIGLEY, E. M. M. *et al.*, 2015).

A hipersensibilidade visceral clinicamente revela dor e desconforto. Entre 33%-50% dos pacientes com SII, esse quadro é evidenciado. Observa-se que probióticos e antibióticos alteram essa hipersensibilidade, sendo que os primeiros diminuem o desconforto, enquanto os segundos aumentam esse efeito. Em relação à motilidade do TGI, há uma relação de interdependência entre a microbiota intestinal e o trânsito gastrointestinal, sendo que uma dieta equilibrada desempenha papel significativo nesse âmbito. Já a permeabilidade intestinal, refere-se à absorção de nutrientes e à limitação do transporte de antígenos e microrganismos nocivos ao corpo. Essa barreira pode ser prejudicada em várias doenças, incluindo a SII. Entre o lúmen e as células epiteliais, tem-se a presença do muco intestinal como uma barreira protetora contra patógenos exógenos (SINGH, P.; LEMBO, A., 2021).

3.4 O papel da microbiota intestinal na modulação do eixo cérebro-intestino

Não há, atualmente, uma causa determinante do desenvolvimento da SII. Entretanto, há evidências sugestivas de um fator psicológico indicando uma ligação entre o cérebro e o TGI. Acredita-se que por volta de 80% dos portadores de SII sofrem de depressão e/ou ansiedade, resultando em modificações na motilidade intestinal. Isso se dá em decorrência do eixo cérebro-intestino, por meio do nervo vago e neurotransmissores existentes (LACY, B. E., 2015).

O eixo cérebro-intestino é uma rede de comunicação bidirecional, que envolve vias neurais, endócrinas e imunes entre o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso entérico (SNE). Para a maturação desses sistemas é essencial a colonização bacteriana por comensais. Ressalta-se que a microbiota intestinal pode influenciar a resposta ao estresse, a ansiedade e o desenvolvimento do eixo hipotálamo-hipófise. Também influencia no volume

da produção de serotonina, principalmente na presença de *Bifidobacterium dentium*, e na alteração de metabólitos (SANTANA, C. *et al.*, 2022).

Não é de agora que se reconhece a influência do SNC sobre o intestino, regulando as funções do TGI, como, por exemplo, motilidade, secreção de mucina (substância responsável pela textura viscosa da secreção), produção hormonal e citocinas produzidas pelas células do sistema imune sobre a mucosa intestinal. No entanto, evidências mais atuais indicam a regulação do SNE pelo SNC (FERNANDES, J. P. T. S., 2022; SANTANA, C. *et al.*, 2022).

Essa via conecta áreas cognitivas e emocionais do cérebro a algumas funções intestinais relativas à permeabilidade intestinal, imunidade e sinalização enteroendócrinas, fazendo compreender algumas das desordens do eixo cérebro-intestino. Assim, a falta de equilíbrio da microbiota intestinal leva a um estado pró-inflamatório (LACY, B. E., 2015).

Há estudos que relatam uma modulação das regiões cerebrais controladoras do processamento central de emoção e sensação com a administração de probióticos (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Streptococcus thermophilus*). Já em outros experimentos, pacientes com SII-D apresentaram trânsito acelerado do TGI, alterações na barreira intestinal e comportamento ansioso. Com o uso do probiótico, *Bifidobacterium longum* houve melhora nos indicadores de depressão e na qualidade de vida (SINGH, P.; LEMBO, A., 2021).

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) da microbiota intestinal podem modificar a função cerebral e o comportamento. Também os microrganismos intestinais, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, podem produzir ácido gama-aminobutírico (GABA), que inibe neurotransmissores no cérebro, sendo capaz de acalmá-lo e regular a atividade dos neurônios (SINGH, P.; LEMBO, A., 2021).

A importância do eixo cérebro-intestino reside no fato dele estabelecer interações neuroquímicas que mantêm a saúde e, sua desregulação, pode ocasionar vários distúrbios, inclusive a SII. Esses distúrbios podem ser originários de mecanismos como fatores luminiais e exógenos, liberação endógena de aminas e peptídeos enteroendócrinos que proporcionam uma secreção anormal de serotonina. Além disso, o estresse pode ocasionar aumento de catecolaminas em contra partida à diminuição do fluxo vagal, elevando assim a produção de citocinas pro-inflamatórias. Há, ainda, informações da relação de SII com a hipervigilância do SNC, devido ao aumento da permeabilidade da mucosa, resultante do estresse (MEDEIROS, C. I. S.; COSTA, T. P., 2020; FERNANDES, J. P. T. S., 2022).

Desta forma, costuma-se ouvir que o intestino funciona como um “segundo cérebro” por apresentar uma inervação própria e hormônios reguladores de seus movimentos, semelhantes aos presentes no SNC. Assim, o TGI responde diretamente ao estado emocional, mostrando relação entre as emoções do indivíduo e os movimentos intestinais (MEDEIROS, C. I. S.; COSTA, T. P., 2020).

3.5 SII: quadro clínico, diagnóstico e classificação

A síndrome do intestino irritável, por ser considerada um dos distúrbios eixo cérebro-intestino, estabelece conexões entre o sistema nervoso central e o plexo mioentérico. As emoções podem influenciar na motilidade intestinal, na secreção da mucosa e na função de barreira e, vice-versa, a função mental pode ser influenciada por estímulos gastrointestinais. Foi relatado que pacientes com SII têm secreção anormal de serotonina e dopamina e tanto o grau quanto a proporção dessas alterações podem desempenhar um importante papel na determinação do padrão clínico da doença (BONETTO, S. *et al.*, 2021).

É uma patologia multifatorial, entretanto a alimentação e o estilo de vida mostram ter uma forte relação com a acentuação dos sintomas, não constituindo a causa direta da doença.

São vários fatores que interagem para potencialização da SII, tais como, recorrência de infecções no TGI, nascimento com baixo peso, obesidade abdominal, amamentação até idade inferior a 6 meses, sedentarismo, estresse e ansiedade. Não há uma faixa etária delimitada, mas é mais frequente em mulheres entre os 20 e 40 anos de idade (GOMES, C. S. P, 2019).

A apresentação clínica da SII se caracteriza por dor abdominal, que pode ocorrer em qualquer parte, não necessariamente na parte inferior do abdômen, aliada à alteração na frequência ou forma das fezes (hábitos intestinais desordenados - constipação e/ou diarreia), na ausência de doença orgânica, sendo essa dor visceral característica da SII. Nem sempre há inchaço abdominal, mas pode ocorrer e confirmar o diagnóstico (PIMENTEL, M., 2018; BONETTO, S. *et. al.*, 2021; WEBER, J. B.; WEBER, C. S. B.; FERRAZ, A. R., 2022).

Para um diagnóstico mais exato há de se fundamentar na avaliação clínica do paciente, exames físicos e laboratoriais (sangue e fezes) e, quando necessário, colonoscopia ou outros indicados, visto que a investigação é por exclusão de outras doenças, tais como infecções, doença celíaca, má absorção dos carboidratos e principalmente a doença inflamatória intestinal. Há de se mencionar que quanto maior o número de sinais de sintomas, maior será a possibilidade da existência de uma enfermidade orgânica. A avaliação clínica visa avaliar a presença de dor, hábitos intestinais e alimentares, história clínica e cirúrgica do paciente (PIMENTEL, M., 2018; WEBER, J. B.; WEBER, C. S. B.; FERRAZ, A. R., 2022).

Ao se obter um histórico com detalhes, diante das queixas, deve-se descartar as possibilidades mais graves realizando um levantamento da história de saúde do indivíduo, para realizar um diagnóstico mais preciso da SII. Importa descartar possíveis sinais de alerta, como: idade acima de 50 anos sem triagem prévia do câncer de cólon, sangramento do TGI, perda de peso não intencional, histórico familiar de doença inflamatória intestinal ou câncer colorretal, mudanças no hábito intestinal e presença de massa abdominal palpável ou linfadenopatia. Esses critérios auxiliam no diagnóstico, juntamente com a ausência dos sinais de alerta (LACY, B. E.; PATEL, N. K., 2017).

Há recomendações que os exames laboratoriais não sejam realizados rotineiramente em pacientes com sintomas típicos de SII, salvo quando os sinais de alerta estiverem presentes. Entretanto, pontualmente, alguns casos e diagnósticos podem ser difíceis de diferenciar a SII de outros distúrbios intestinais, sendo importante levar em consideração infecções entéricas, intolerância alimentar, doença inflamatória intestinal, reações adversas a medicamentos (antibióticos, antidepressivos, entre outros) e SIBO. Quanto mais cedo o diagnóstico se der, menor será o sofrimento do paciente e a consequente melhora na qualidade de vida. No entanto, por ser um processo complexo, é estimado que a maioria dos portadores da SII só recebam o diagnóstico da doença por volta de 3 anos depois da primeira manifestação (LACY, B. E.; PATEL, N. K., 2017).

Na tentativa de facilitar o diagnóstico alguns biomarcadores podem ser descritos como, por exemplo, a análise das fezes poderá indicar alterações na motilidade, na textura, presença de sangue e possível transporte de ácido biliares. A análise da mucosa epitelial e sua permeabilidade ajudam a indicar a patogenia (GOMES, C. S. P, 2019).

No aumento da permeabilidade intestinal, surge dor abdominal e diarreia, podendo estar associado a alguma intolerância alimentar, entretanto apenas uma pequena parcela constitui realmente a causa, visto que alguns alimentos que contêm lactose e manitol (açúcar) estimulam o intestino. Na maioria dos casos, são os produtos do metabolismo bacteriano (sais biliares, ácidos graxos de cadeia curta - AGCC - e gases) responsáveis pelos sintomas. Acrescenta-se como alerta a perda de peso não intencional >10% em 3 meses, além do

aumento nos níveis de serotonina. Todos esses biomarcadores devem ser analisados juntamente com os critérios de Roma IV (GOMES, C. S. P, 2019).

Ainda sobre o diagnóstico, pelos critérios de Roma IV, indica-se que os pacientes apresentem dor abdominal recorrente (pelo menos 1 dia/semana nos últimos 3 meses) relacionada à defecação, alteração associada na frequência das fezes e/ou uma alteração associada na forma das fezes. É importante que os sintomas iniciais tenham sido iniciados pelo menos 6 meses antes do diagnóstico, sendo que atendam aos critérios diagnósticos por 3 meses, a fim de se descartar doença orgânica prévia. Esses critérios são evidenciados na Tabela 1 (PIMENTEL, M., 2018).

Tabela 1. Critérios de Roma IV para o diagnóstico da Síndrome do Intestino Irritável.

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

1. Relacionado à defecação;
2. Associado a uma alteração na frequência das fezes;
3. Associado a uma alteração na forma (aparência) das fezes

*Esses critérios devem ser preenchidos nos últimos 3 meses com início dos sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico.

Fonte: (LACY, B. E.; PATEL, N. K., 2017).

De acordo com a predominância dos hábitos intestinais alterados, os critérios de Roma IV dividiram a SII em quatro subgrupos: SII com constipação (SII-C), SII com diarreia (SII-D), SII com padrão misto de constipação e diarreia (SII-M), e SII não classificada, de acordo com a Escala de Bristol (do inglês *Bristol Stool Form Scale - BSFS*), que avalia a aparência das fezes com base no formato e consistência durante um período de tempo com pelo menos uma evacuação anormal (BONETTO, S. *et. al.*, 2021; WEBER, J. B.; WEBER, C. S. B.; FERRAZ, A. R., 2022).

Os hábitos intestinais anormais apresentados pelos pacientes definem sete categorias: tipo 1 (fezes em pedaços duros, separados, de difícil evacuação); tipo 2 (fezes em formato irregular, segmentado); tipo 3 (similar ao tipo anterior, porém com rachaduras em sua superfície); tipo 4 (fezes alongadas, lisas e macias); tipo 5 (pedaços macios, separados, com bordas nítidas); tipo 6 (fezes pastosas, pedaços moles, bordas mal definidas); tipo 7 (fezes totalmente líquidas, sem pedaços sólidos). Essas categorias são representadas na Tabela 2 (PIMENTEL, M., 2018; BONETTO, S. *et. al.*, 2021; WEBER, J. B.; WEBER, C. S. B.; FERRAZ, A. R., 2022).

Tabela 2. Escala de Forma de Fezes de Bristol.

Na escala de Bristol, as fezes são divididas em 7 grupos de acordo com seu formato e consistência:

	<p>Tipo 1: Caroços duros separados, como nozes (difícil de passar);</p>	<p>Associados a trânsito intestinal lento (constipação) = fezes em formato e consistência endurecidas.</p>
	<p>Tipo 2: Em forma de salsicha, mas irregular;</p>	

	Tipo 3: Como uma salsicha, mas com rachaduras na superfície;	Associados a um trânsito intestinal regular = fezes em formato e consistência ideal.
	Tipo 4: Como uma salsicha ou cobra, suave e macia;	
	Tipo 5: Bolhas macias com bordas claras (passadas facilmente);	Associados a um trânsito intestinal rápido = fezes em formato e consistência pastosas ou líquidas.
	Tipo 6: Peças fofas com bordas irregulares, moles;	
	Tipo 7: Aquoso, sem peças sólidas, totalmente líquido.	

Fonte: Adaptado de (LACY, B. E.; PATEL, N. K., 2017).

A prevalência da SII-D mostra que 25% das evacuações apresentam BSFS 6 ou 7, enquanto a SII-C, pelo menos 25% das evacuações apresentam BSFS 1 ou 2. Já na SII-M, mais de 25% das evacuações classificam-se como BSFS 1 ou 2, e mais de 25% são BSFS 6 ou 7. Entretanto, a SII não classificada, não há um padrão nas evacuações que se encaixem nos outros subgrupos (BONETTO, S. *et al.*, 2021).

Há um subtipo mais recente denominado SII pós infecciosa, ocorrendo após uma infecção entérica aguda prévia (bacteriana - *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni* e *Salmonella spp.*, viral - *norovírus*, *citomegalovírus* e protozoária - *Blastocystis*, *Cryptosporidium*, *Giardia*). Esse subtipo possibilita um prognóstico melhor em pacientes do que em indivíduos com uma causa não infecciosa. A patogênese que é relacionada a esse subtipo em específico, é devido a uma inflamação persistente da mucosa de baixo grau, com células imunes ativadas e um aumento da permeabilidade da mucosa após disfunção da barreira do epitélio, associando-se a uma disbiose microbiana (WEBER, J. B.; WEBER, C. S. B.; FERRAZ, A. R., 2022).

3.6 Tratamento não farmacológico: Intervenções no estilo de vida

Publicações atuais destacam que o aconselhamento dietético deve ser abordado primeiramente como um padrão regular de refeições a ser seguido: evitar grandes refeições ou pular refeições, ingerir pelo menos 2 litros de água, limitar o consumo de álcool e/ou bebidas gaseificadas, reduzir gorduras (saturadas e trans), fibras insolúveis (farelo de trigo, cereais integrais e seus derivados, raízes e hortaliças), cafeína e alimentos produtores de gases (BONETTO, S. *et al.*, 2021).

Os sintomas da SII podem ser aliviados com dietas de eliminação. No entanto, podem ser agravados ao se pular refeições. Uma das opções úteis para os pacientes com SII-C consiste no aumento da ingestão de fibras, desde que não seja fibra insolúvel, pois esta aumenta a flatulência, inchaço e dor abdominal. Os pacientes com SII-D apresentam uma piora ao ingerir gordura. Na SII, a ingestão de carboidratos exacerba os sintomas de gases e distensão abdominal, assim como, a ingestão de lactose ou glúten (BONETTO, S. *et al.*, 2021).

Alguns estudos apontam que seguir a dieta aliada à prática regular de exercícios físicos podem ser beneficiados pela medicina complementar e alternativa, como suporte ao tratamento não farmacológico da SII, visto que há influência de fatores psicossociais nas

manifestações clínicas da doença. Práticas como relaxamento, hipnoterapia, terapia cognitivo-comportamental, acupuntura, podem ser benéficos, pois atuam no eixo cérebro-intestino (BONETTO, S. *et al.*, 2021).

3.7 Tratamento não farmacológico: Probiótico e prebiótico

No tratamento não farmacológico, importa conceituar os probióticos. Segundo a Organização Mundial da Saúde, os probióticos são definidos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas conferem um efeito benéfico à saúde do hospedeiro”. Tão importante quanto o conceito dos probióticos, é o conceito de prebióticos, sendo definido como "ingredientes seletivamente fermentados que permitem mudanças específicas na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal, conferindo assim benefícios à saúde do hospedeiro". Esses conceitos são retratados na Tabela 3 (GUARNER, F. *et al.*, 2017).

Tabela 3. Definição de probiótico e prebiótico.

Conceito	Definição:
Probióticos	Microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro.
Prebióticos	Ingredientes seletivamente fermentados que permitem mudanças específicas na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal, conferindo assim benefícios à saúde do hospedeiro.

Fonte: Adaptado de (GUARNER, F. *et al.*, 2017).

Indica-se o uso de probióticos para preservar e restabelecer a homeostase do intestino. Atua sobre o TGI, causando efeitos antagônicos e imunológicos. Utiliza-se, majoritariamente, bactérias ácido-láticas (BAL) e bifidobactérias. As primeiras se classificam, funcionalmente, como fermentativas, gram positivas, sendo não patogênicas e não toxigênicas, associadas à produção de ácido lático a partir de carboidratos, podendo ser usadas na fermentação de alimentos. Já as do segundo tipo, são bactérias anaeróbicas (dificuldade de viver ou crescer na presença de oxigênio), que fazem parte da microbiota do TGI, não apresentando patogenicidade. Também são utilizados certos fungos e leveduras como, por exemplo, *Saccharomyces boulardii* (SAAD, S. M. I., 2006).

Associadamente, os prebióticos, carboidratos não digeríveis, influenciam o hospedeiro de forma favorável, estimulando seletivamente a proliferação e funções de bactérias não patogênicas no cólon. Classificam-se com base em fibras (solúveis, insolúveis ou mistas) podendo ser fermentáveis ou não. As fibras mais importantes são a oligofrutose, inulina, galactooligossacarídeo e oligossacarídeos do leite de peito (SAAD, S. M. I., 2006).

Para melhorar os sintomas globais da SII, conta-se com os probióticos como forma de manipular o intestino disbiótico dos pacientes, melhorando a função da barreira intestinal, inibindo o supercrescimento de bactérias patogênicas e produzindo ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e vários neurotransmissores, além da supressão da expressão de citocinas pró-inflamatórias. Vale ressaltar que os efeitos dos probióticos não duram muito tempo, sendo de curto prazo. Com isso, o seu uso deve ser feito de maneira regular e constante (MAZZAWI, T. G., 2022).

Conta-se, também, com o uso de prebióticos, pois, por fornecerem nutrientes essenciais para o crescimento de bactérias benéficas, possuem efeito anti-inflamatório detentor dos patógenos nocivos do intestino (MAZZAWI, T. G., 2022).

3.8 Relação dos fatores probióticos e prebióticos: Moduladores da microbiota

Os moduladores da microbiota, ou seja, os probióticos e os prebióticos, têm sido estudados como tratamentos potenciais para a SII. Clinicamente, recomenda-se o seu uso observando a ligação das cepas específicas com os benefícios em seres humanos, visto que algumas delas têm propriedades singulares que explicitam atividades neurológicas, imunológicas e antimicrobianas. Pode-se atribuir grande importância ao funcionamento dos probióticos na promoção da resistência à colonização, na regulação do trânsito intestinal ou na normalização da microbiota disbiótica, como se vê na Tabela 4, os mecanismos de interação entre os probióticos, prebióticos e o hospedeiro (GUARNER, F. *et al.*, 2017).

Tabela 4. Mecanismos de interação entre probióticos, prebióticos e hospedeiro.

Probióticos	
Benefícios imunológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Ativar os macrófagos locais para aumentar a apresentação dos antígenos para os linfócitos B e aumentar a produção de imunoglobulina A secretora (IgA) tanto local quanto sistemicamente; • Modular os perfis das citocinas; • Induzir tolerância aos antígenos alimentares.
Benefícios não imunológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Digerir os alimentos e competir com os patógenos pelos nutrientes; • Alterar o pH local para criar um ambiente local desfavorável para os patógenos; • Produzir bacteriocinas para inibir os patógenos; • Fagocitar os radicais superóxidos; • Estimular a produção epitelial de mucina; • Aumentar a função da barreira intestinal; • Competir pela adesão com os patógenos; • Alterar as toxinas de origem patogênica.
Prebióticos	
	<ul style="list-style-type: none"> • Efeitos metabólicos: produção de ácidos graxos de cadeia curta, absorção de íons (Ca, Fe, Mg). • Aumentar a imunidade do hospedeiro (produção de IgA, modulação de citocinas, etc).

Fonte: (GUARNER, F. *et al.*, 2017).

Probióticos e prebióticos apresentam funções ligadas aos microrganismos intestinais. Consequentemente, alguns benefícios dos probióticos surgem de muitas cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Em relação aos probióticos a serem utilizados, devem ser considerados os que contêm múltiplas categorias bacterianas, como uma combinação de *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus* e *L. plantarum*, e de *Bifidobacterium bifidum*, *B. breve*, *B. lactis*, *B. longum*, sendo estes mais benéficos do que os probióticos monoestirpe para aliviar os sintomas da SII. Utilizar cepas de diferentes probióticos melhora a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e reduz o pH luminal do cólon, melhorando a saúde do TGI (GOMES, A. P. P., 2017).

Os prebióticos interferem nas bactérias intestinais elevando as bactérias anaeróbias benéficas e diminuindo os microrganismos patogênicos. Dentre as fibras dos prebióticos mais importantes, destaca-se a oligofrutose, presente naturalmente em muitos alimentos como

trigo, cebolas, bananas, mel, alho e alho-poró, podendo também ser extraída da raiz de chicória ou sintetizada por via enzimática a partir da sacarose. Seus efeitos fisiológicos incluem o aumento no número de bifidobactérias no cólon, absorção do cálcio, peso fecal, além da diminuição do tempo de trânsito gastrointestinal e efeito hipolipemiante (diminuição do nível de lipídios no sangue) (GOMES, A. P. P., 2017).

Com isso, registra-se que os estudos mostram a utilização dos probióticos e prebióticos como auxiliares na redução da distensão abdominal e da flatulência, assim como, podem melhorar a dor e aliviar os sintomas da SII, aumentando, assim, a qualidade de vida dos pacientes (GUARNER, F. *et al.*, 2017).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dentre os distúrbios intestinais funcionais, encontra-se a Síndrome do Intestino Irritável (SII), que acomete boa parte da população, refletindo de forma negativa no sistema global de saúde e diminuindo a qualidade de vida das pessoas. Nesse contexto, uma exacerbação dos sintomas ocorre na falta de homeostase da microbiota. Por ser difícil estabelecer o diagnóstico da SII, os critérios de Roma, aliados à Escala de Bristol, contribuíram para uma padronização da sintomatologia da doença.

Evidencia-se que a microbiota intestinal está diretamente relacionada à saúde do hospedeiro e torna-se fundamental conhecer a sua composição, pois, quando alterada, reduz a capacidade de absorção dos nutrientes, ocasionando deficiência de vitaminas e quadros inflamatórios. Importa manter a microbiota em equilíbrio, uma vez que participa da regulação de funções cerebrais e modula comportamentos e processos psicológicos, visto ser uma patologia associada ao eixo cérebro-intestino. Dessa forma, não se pode negar que a administração de probióticos e prebióticos atuam na modulação das regiões cerebrais.

Portanto, realizar um diagnóstico preciso encaminha o paciente a receber uma abordagem individualizada direcionada à melhora na qualidade de vida. Deve-se priorizar uma abordagem não farmacológica, preconizando mudanças na alimentação, prática de atividades físicas, de terapias psicológicas e, principalmente, o uso de probióticos e prebióticos.

Consequentemente, o uso desses moduladores preserva e reestabelece a homeostase do TGI, pois conferem um efeito benéfico a saúde do hospedeiro. Na SII, os probióticos manipulam o intestino disbiótico, atuando na função da barreira intestinal, com o controle de crescimento de bactérias patogênicas, além de produzir AGCC e neurotransmissores. Os prebióticos, por sua vez, favorecem o crescimento de bactérias benéficas por terem nutrientes essenciais, refletindo um efeito anti-inflamatório, capaz de deter os patógenos nocivos.

Conclui-se, com isso, que o uso constante de probióticos e prebióticos no tratamento da SII, evidenciam a redução da distensão abdominal, da flatulência, das dores, enfim, aliviam os sintomas, mostrando melhora na qualidade de vida dos pacientes e diminuindo o impacto no sistema global de saúde.

REFERÊNCIAS

BONETTO, S. *et al.* Recent advances in the treatment of irritable bowel syndrome. **Polish Archives of Internal Medicine**, v. 131, n. 7-8, p. 709-715, 2021.

BRANDT, K. G. *et al.* Importância da microflora intestinal. **Pediatria (São Paulo)**, p. 117-127, 2006.

DA SILVA JÚNIOR, E. L.; GONZALEZ, L. F. C. A importância dos probióticos para o sistema imunológico. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, p. 1-8, 2022.

DE LIMA, C. S. *et al.* Probioticoterapia no manejo nutricional da Síndrome do Intestino Irritável: um estudo de revisão. **RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218**, v. 3, n. 9, p. e391912-e391912, 2022.

DE OLIVEIRA, M. L. *et al.* A relação da microbiota intestinal na síndrome do intestino irritável. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 20, p. e6220-e6220, 2021.

DROSSMAN, D. A.; TACK, J. Rome Foundation clinical diagnostic criteria for disorders of gut-brain interaction. **Gastroenterology**, v. 162, n. 3, p. 675-679, 2022.

FERNANDES, J. P. T. S. **Síndrome do Intestino Irritável, microbiota e as suas interrelações com as perturbações mentais: uma revisão narrativa**. 2022. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/57197>. Acesso em: 1 de abril de 2023.

FRANCINO, M. P. Early development of the gut microbiota and immune health. **Pathogens**, v. 3, n. 3, p. 769-790, 2014.

GOMES, A. P. P. **A microbiota intestinal e os desenvolvimentos recentes sobre o seu impacto na saúde e na doença**. 2017. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/36100>. Acesso em: 29 de abril de 2023.

GOMES, C. S. P. **Síndrome do intestino irritável e microbiota intestinal**. 2019. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/122915/2/358828.pdf>. Acesso em: 8 de abril de 2023.

GUARNER, F.; MALAGELADA, J. R. Gut flora in health and disease. **Lancet**, v. 361, p. 512-519, 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673603124890>. Acesso em: 15 de abril de 2023.

GUARNER, F. *et al.* Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia, Probióticos e prebióticos. **World Gastroenterology Organisation**, 2017. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-portuguese-2017.pdf>. Acesso em: 22 de abril de 2023.

JERNBERG, C. *et al.* Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. **Microbiology**, v. 156, n. 11, p. 3216-3223, 2010. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/mic.0.040618-0>. Acesso em: 1 de abril de 2023.

LACY, B. E. The science, evidence, and practice of dietary interventions in irritable bowel syndrome. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 13, n. 11, p. 1899-1906, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356515002487>. Acesso em: 15 de abril de 2023.

LACY, B. E. *et al.* Bowel disorders. **Gastroenterology**, v. 150, n. 6, p. 1393-1407. e5, 2016. Disponível em: <https://theromefoundation.org/wp-content/uploads/bowel-disorders.pdf>. Acesso em: 25 de março de 2023.

LACY, B. E.; PATEL, N. K. Rome criteria and a diagnostic approach to irritable bowel syndrome. **Journal of clinical medicine**, v. 6, n. 11, p. 99, 2017. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/6/11/99>. Acesso em: 1 de abril de 2023.

MAZZAWI, T. Gut Microbiota Manipulation in Irritable Bowel Syndrome. **Microorganisms**, v. 10, n. 7, p. 1332, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/7/1332>. Acesso em: 1 de abril de 2023.

MEDEIROS, C. I. S.; COSTA, T. P. Repercussão da microbiota intestinal na modulação do sistema nervoso central e sua relação com doenças neurológicas. **Revista de ciências médicas e biológicas**, v. 19, n. 2, p. 342-346, 2020.

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

PAIXÃO, L. A.; CASTRO, F. F. S. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 14, n. 1, p. 85-96, 2016.

PIMENTEL, M. Evidence-based management of irritable bowel syndrome with diarrhea. **Am J Manag Care**, v. 24, n. 3 Suppl, p. S35-S46, 2018. Disponível em: http://ajmc.s3.amazonaws.com/_media/_pdf/AJMC_A793_IBSd__Evidence%20Based%20Mangement%20of%20IBSd.pdf. Acesso em: 25 de março de 2023.

QUIGLEY, E. M. M. *et al.* Síndrome do intestino irritável: uma Perspectiva Mundial. **World Gastroenterol Organ Pract Guidel**, p. 1-28, 2015. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/irritable-bowel-syndrome-portuguese-2009.pdf>. Acesso em: 25 de março de 2023.

RINNINELLA, E. *et al.* What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. **Microorganisms**, v. 7, n. 1, p. 14, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/7/1/14>. Acesso em: 29 de abril de 2023.

ROTHER, E. T. Revisão Sistemática x Revisão Narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, p. v-vi, 2007.

ROUND, J. L.; MAZMANIAN, S. K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. **Nature reviews immunology**, v. 9, n. 5, p. 313-323, 2009. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri2515>. Acesso em: 29 de abril de 2023.

SINGH, P.; LEMBO, A. Emerging role of the gut microbiome in irritable bowel syndrome. **Gastroenterology Clinics**, v. 50, n. 3, p. 523-545, 2021. Disponível em: [https://www.gastro.theclinics.com/article/S0889-8553\(21\)00274-0/fulltext](https://www.gastro.theclinics.com/article/S0889-8553(21)00274-0/fulltext). Acesso em: 8 de abril de 2023.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, p. 1-16, 2006.

SANTANA, C. *et al.* **Eixo intestino-cérebro na síndrome do intestino irritável**. 2022. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/25826/4/TCC-%20Final.pdf>. Acesso em: 15 de abril de 2023.

WEBER, J. B.; WEBER, C. S. B.; FERRAZ, A. R. Síndrome do Intestino Irritável: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 18, p. e11009-e11009, 2022.

ZAŁĘSKI, A.; BANASZKIEWICZ, A.; WALKOWIAK, J. Butyric acid in irritable bowel syndrome. **Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny**, v. 8, n. 6, p. 350-353, 2013. Disponível em: <https://www.termedia.pl/Butyric-acid-in-irritable-bowel-syndrome,41,22081,0,1.html>. Acesso em: 15 de abril de 2023.

ZHUANG, X. *et al.* Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 32, n. 1, p. 28-38, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jgh.13471>. Acesso em: 8 de abril de 2023.