

Síndrome do intestino irritável: aspectos patogênicos e terapêuticos.

Mauro Alexandre Caixeta¹, Paulo Vytor Cardoso Nobre¹, Celianny Rocha Appelt², Caroline Lavinias Lúcio da Silva², Airllys Manuele de Souza Araujo², Jean Marcos da Silva², Marcelo Cantarelli Correia da Silva Filho², Rita Karoline Nascimento Chaves², Karina Araújo de Melo Tenorio de Souza², Rodrigo Batista de Lima², Lucas Henrique da Silva³, Victor da Costa Sacksida Valladão⁴.

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Introdução: A síndrome do intestino irritável (SII), é uma desordem funcional do trato gastrointestinal caracterizada por sintomas crônicos, incluindo dor abdominal recorrente, alterações no hábito intestinal, distensão abdominal e desconforto associado à defecação.

Objetivo: Avaliar a patogênese e o manejo da síndrome do intestino irritável. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica que incluiu artigos originais e revisões sistemáticas em inglês e português, que abordaram os os componentes patogênicos e tratamento da SII, publicados entre 2013 e 2024, selecionados nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Após a seleção criteriosa, foram escolhidos 24 artigos para compor esta revisão bibliográfica.

Resultados: Há múltiplos aspectos relevantes na compreensão do quadro. É notável as características genéticas, vistos os polimorfismos associados a interleucinas, receptores adrenérgicos, receptores de serotonina e colecistocinina. Além do eixo cérebro-intestino exerce um papel significativo na fisiopatologia da SII, com estressores emocionais desencadeando dismotilidade gastrointestinal e uma resposta motora exacerbada. O manejo inclui intervenções, como dieta baixa em FODMAPs, antiespasmódicos, antidepressivos e agentes moduladores do trânsito intestinal, permitindo a personalização do tratamento com base nos sintomas e nas características individuais de cada paciente. **Considerações:** A patogênese do quadro é complexa, envolvendo aspectos genéticos, neuro-hormonais, infecções, hábitos alimentares. O manejo inclui intervenções farmacológicas e não farmacológicas, observa-se as diferenças dos cuidados na individualidade e particularidade a depender das manifestações clínicas do paciente.

Palavras-chave: síndrome do intestino irritável; patogênese; manejo; tratamento.

Irritable bowel syndrome: pathogenic and therapeutic aspects.

ABSTRACT

Introduction: Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional disorder of the gastrointestinal tract characterized by chronic symptoms, including recurrent abdominal pain, changes in bowel habits, abdominal distension and discomfort associated with defecation. **Objective:** To evaluate the pathogenesis and management of irritable bowel syndrome. **Methodology:** This is a bibliographic review that included original articles and systematic reviews in English and Portuguese, which addressed the pathogenic components and treatment of IBS, published between 2013 and 2024, selected from the PubMed, Scopus and SciELO databases. After careful selection, 24 articles were chosen to compose this bibliographic review. **Results:** There are multiple relevant aspects in understanding the framework. The genetic characteristics are notable, given the polymorphisms associated with interleukins, adrenergic receptors, serotonin and cholecystikinin receptors. In addition, the brain-gut axis plays a significant role in the pathophysiology of IBS, with emotional stressors triggering gastrointestinal dysmotility and an exacerbated motor response. Management includes interventions such as a low-FODMAP diet, antispasmodics, antidepressants and agents that modulate intestinal transit, allowing treatment to be personalized based on the symptoms and individual characteristics of each patient. **Considerations:** The pathogenesis of the condition is complex, involving genetic, neurohormonal aspects, infections, and eating habits. Management includes pharmacological and non-pharmacological interventions, differences in care in individuality and particularity are observed depending on the patient's clinical manifestations.

Keywords: irritable bowel syndrome; pathogenesis; management; treatment.

Instituição afiliada – ¹Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Alagoas. ²Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Maceió. ³Acadêmico de Medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas Jaboatão. ⁴Residente em cirurgia geral pelo Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago.

Dados da publicação: Artigo recebido em 17 de Março e publicado em 07 de Maio de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n5p440-447>

Autor correspondente: Mauro Alexandre Caixeta (mauro.caixeta@famed.ufal.br)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A síndrome do intestino irritável (SII) é um das patologias gastrointestinais mais prevalentes, manifestando-se através de disfunções nos ritmos intestinais, dor abdominal crônica recorrente, flatulência e aumento do volume abdominal, variabilidade na consistência e frequência das evacuações, disfunções nos ritmos intestinais. Esta afecção figura entre as mais comuns dentre os motivos de consulta em clínicas especializadas em gastroenterologia, com uma prevalência global estimada entre 10% e 15%, variando de 1,1% a 35,5% em diferentes regiões globais. (Enck *et al.*, 2016; Sperber *et al.*, 2017).

O diagnóstico da SII se baseia em critérios sintomáticos, notadamente os critérios estabelecidos pelo Grupo de Trabalho de Roma IV, uma vez que aspectos diagnósticos sensíveis e específicos ainda não foram identificados. Com base no critérios de Roma IV e levando em consideração o padrão principal das evacuações, os pacientes com SII são classificados em quatro subtipos principais: SII com diarreia (SII-D), SII com constipação (SII-C), SII com padrões intestinais mistos (SII-M) e SII não classificado (Simren *et al.*, 2017).

A SII exerce uma influência considerável e adversa tanto na esfera pessoal quanto profissional dos pacientes, acarretando, por conseguinte, impactos na dinâmica familiar e na comunidade em geral. Diversos estudos no campo da saúde evidenciaram consistentemente uma diminuição na qualidade de vida entre pacientes com SII em populações europeias e norte-americanas. A tendência à reclusão domiciliar e à esquiva de ambientes sociais é predominantemente observada em pacientes com SII-D, enquanto dificuldades de concentração e evitação de atividades sexuais são mais comuns em pacientes com SII-C. Concomitantemente, a SII impacta negativamente a vida profissional, resultando em menor propensão a viagens, diminuição da interação social e perda de renda. Globalmente, os pacientes com SII descrevem a imprevisibilidade das manifestações clínicas e ressaltam o estigma associado à familiares e amigos, principalmente relacionado à dificuldade na compreensão das adversidades na qualidade de vida associadas ao quadro (Canavan *et al.*, 2014; Ballou *et al.*, 2017).

Acredita-se que a SII seja uma condição multifacetada e complexa, cuja fisiopatologia ainda não é totalmente elucidada. A SII demonstra uma forte associação com outros quadros gastrointestinais, bem como com condições de dor crônica, como dor pélvica e fibromialgia, além de apresentar vínculos com distúrbios psiquiátricos, incluindo depressão, ansiedade e

enxaqueca (Mari *et al.*, 2020; Ford *et al.*, 2017).

METODOLOGIA

O atual estudo consistiu em uma revisão bibliográfica, cuja busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos originais e revisões publicados em periódicos científicos revisados por pares, escritos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2013 e 2024, disponíveis em alguma das bases de dados mencionadas e que abordassem a abordagem e o tratamento da síndrome do intestino irritável. Os critérios de exclusão foram aplicados para excluir estudos divergentes aos objetivos desta revisão, incluindo relatórios de caso, editoriais, comentários e artigos que não estavam alinhados com o tema principal, estavam duplicados ou foram publicados fora do período estabelecido.

A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “irritable bowel syndrome”, “pathogenesis”, “management” e “treatment”. Estes descritores foram associados por meio do operador booleano "AND" para ampliar a sensibilidade da busca. A fase inicial de busca objetivou a identificação dos trabalhos, eliminando as duplicidades, com posterior análise minuciosa de títulos e resumos, a qual foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Em última instância, a leitura completa dos artigos selecionados resultou na inclusão de 24 artigos considerados adequados para a elaboração desta revisão bibliográfica.

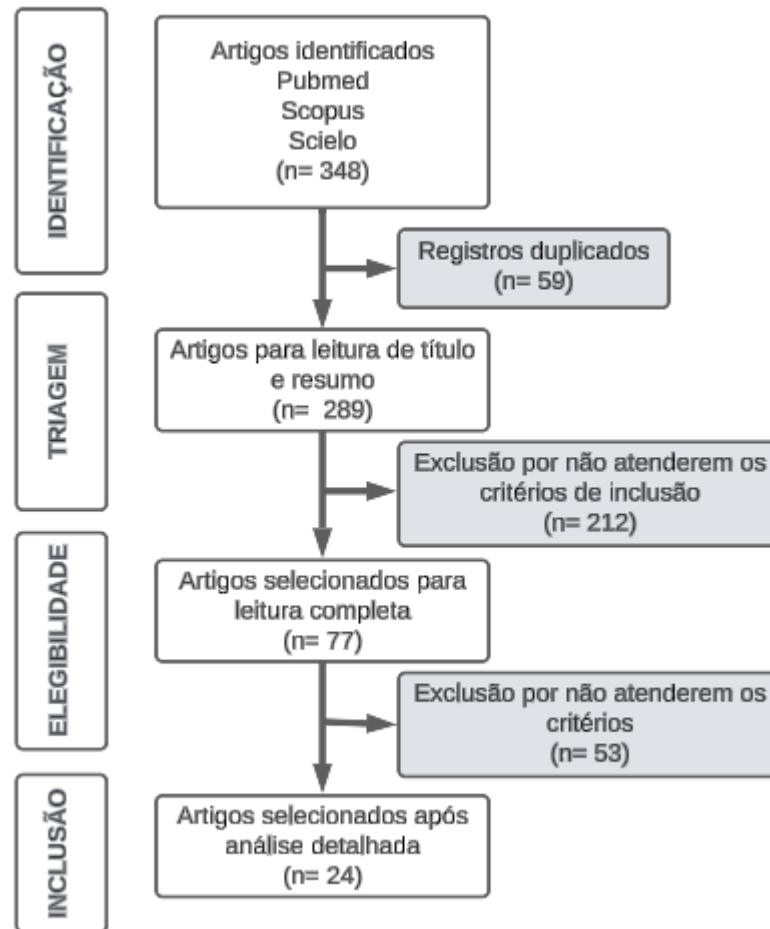


Figura 1: Fluxograma representando a metodologia científica utilizada (elaboração do autor)

RESULTADOS

Aspectos genéticos desempenham um papel crucial na fisiopatologia da SII. Diversos polimorfismos genéticos associados a interleucinas com funções anti-inflamatórias e pró-inflamatórias, receptores alfa 2 adrenérgicos, receptores de serotonina (SERT) e receptores de colecistocinina (CCK) foram identificados. Observa-se uma correlação substancial entre os polimorfismos do SERT e a severidade dos sintomas da SII, embora sua influência causal direta ainda careça de evidências definitivas. Adicionalmente, nossos resultados não corroboram uma ligação entre os polimorfismos do SERT e a ocorrência da SII, nem sua expressão clínica em termos de predominância do hábito intestinal (Colucci *et al.*, 2013). Estudos revelaram uma redução nos níveis de expressão de miR-219a-5p e miR-338-3p em indivíduos com SII. Demonstra a redução da expressão de miR-219a-5p relaciona a uma queda na resistência elétrica transepitelial e a uma ampliação na permeabilidade das células de revestimento do intestino. Por outro lado, a redução na expressão de miR-338-3p mostrou correlação com

modificações na expressão de genes envolvidos na via de sinalização associado à hipersensibilidade visceral (Mahurkar-Joshi *et al.*, 2021).

Além disso, por meio do eixo cérebro-intestino, quadros emocionais intenso ou estresse, podem desencadear dismotilidade em todo o trato gastrointestinal. Concomitantemente, os pacientes com SII demonstram uma resposta motora ainda mais acentuada aos estressores quando comparados aos indivíduos saudáveis. A dismotilidade do intestino delgado se apresenta como um trânsito alimentar acelerado em indivíduos suscetíveis à diarreia e à um retardo no trânsito alimentar em pacientes com predileção pela constipação. Os pacientes exibem intervalos reduzidos entre os complexos motores migratórios, que são padrões predominantemente interdigestivos do intestino delgado. Na SII, a dismotilidade colônica se caracteriza por variações na frequência das ondas lentas e por uma resposta pós-prandial diminuída e com pico retardado dos potenciais de pico. Indivíduos com SII-D são mais proeminentes em pacientes com predisposição à diarreia do que em pacientes com predisposição à constipação (Drossman, 2016; Lehrer, Ford *et al.*, 2017; Mari *et al.*, 2020)

Os eosinófilos armazenam uma variedade de substâncias, incluindo substância P, peptídeo intestinal vasoativo, peptídeo associado ao gene da calcitonina e hormônio liberador de corticotropina (CRH). O CRH, está intimamente associado a fisiopatologia da SII, atuando na resposta ao estresse. Há uma resposta hiperativa ao CRH, mediada pelo eixo cérebro-intestinal. Pesquisas indicaram uma maior degranulação dos eosinófilos da mucosa em pacientes com SII-D em comparação com indivíduos comuns, destacando ainda que os pacientes com SII-D exibiram um aumento nos níveis de CRH. O elevado nível de CRH está associado à severidade clínica da SII, pontuação depressiva e o estresse vital. Além disso, a substância P e o carbacol estimularam a atividade secretora dos eosinófilos, promovendo também a formação e liberação celular de CRH. Adicionalmente, sugere-se que os eosinófilos podem estar implicados nos sistemas opioides e canabinoides que controlam atividades vitais, como a percepção e o trânsito intestinal (Salvo-Romero *et al.*, 2020; Dothel *et al.*, 2019).

Ademais, a ocitocina desempenha um papel crucial na fisiopatologia da SII. Estudos observaram que os inibidores da ocitocina ampliaram a hipersensibilidade visceral aos estímulos de distensão colorretal em modelos animais, promovendo também comportamentos ansiosos. Observa-se que os estímulos de distensão colorretal provovem a ativação neuronal com ocitocina no núcleo paraventricular e com CRH no núcleo central da

amígdala. Além disso, foi observado que a administração de um antagonista da ocitocina amplifica a ativação desses neurônios em resposta aos estímulos de distensão colorretal. Estimulos intensos de distensão também promove ativação dos neurônios no córtex cingulado anterior. Logo, o aprofundamento sobre a atividade cerebral e as funções do CRH, da ocitocina, do córtex cingulado anterior e da amígdala podem contribuir para o avanço no desenvolvimento de estratégias para modular a hipersensibilidade visceral (Tsushima *et al.*, 2021).

A presença de inflamação entérica tem sido documentada em pacientes diagnosticados com SII pós-infecciosa (Simren *et al.*, 2017). Em indivíduos afetados pela infecção por *Giardia lamblia*, a prevalência da SII alcançou 46,1% numa exposição de até 3 anos, em contraste com 14% observado nos grupos de controle. Os aspectos subjacentes à etiologia da SII pós-infecciosa permanecem desconhecidos, embora se postulem possíveis contribuições advindas de inflamação na mucosa ou alterações persistentes em algumas células, como as enterocromafinas e mastócitos, bem como nos nervos entéricos e na composição da microbiota gastrointestinal. A ocorrência de vômitos durante a fase inicial da infecção entérica pode potencialmente reduzir o risco de desenvolvimento da SII pós-infecciosa, conjecturadamente ao reduzir a carga de patógenos no trato gastrointestinal distal (Hanevik *et al.*, Bellini *et al.*, 2014).

Pacientes afetados frequentemente relatam uma associação entre a exacerbação das manifestações clínicas e a ingestão de determinados alimentos. A alergia alimentar mediada por IgE parece não significar na patogênese da SII. Recentemente, tem sido observado que a ingestão de glúten induz desconforto abdominal e sintomas semelhantes aos da SII em indivíduos sem histórico de doença celíaca, fenômeno denominado sensibilidade ao glúten. Supõe que o glúten, assim como outros fatores bem reconhecidos, influencie a permeabilidade intestinal, ativando os sistemas nervosos entérico e autônomo, e desencadeando os sintomas característicos da SII (Elli *et al.*, 2015).

A principal meta das atuais intervenções terapêuticas é a redução da dor visceral e/ou a modificação dos padrões intestinais problemáticos. O manejo terapêutico abrange tanto abordagens farmacológicas quanto não farmacológicas. No âmbito das intervenções não farmacológicas, destaca-se que os oligo-, di- e monossacarídeos e polióis fermentáveis (FODMAPs) têm sido amplamente associados ao desenvolvimento de inchaço em pacientes com IBS-D, e a exclusão destes componentes da dieta tem demonstrado melhorias na

sintomatologia da SII. A diretriz da American College of Gastroenterology (ACG) indica a realização de um ensaio limitado de uma dieta baixa em FODMAPs para avaliar a melhora nas manifestações do quadro, sendo esta a única abordagem dietética endossada pela ACG (Wright-McNaughton *et al.*, 2019; Lacy *et al.*, 2021). Recomenda-se fibras solúveis, como feijão, farelo de aveia, cevada e psyllium, substituindo as fibras insolúveis, como farelo de trigo, grãos integrais, com o intuito de controlar as manifestações, apesar que a primeira classe de agentes pode contribuir com o aumento da recorrência de inchaço (Shorey *et al.*, 2021; Rangan *et al.*, 2020).

Ademais, parte do quadro doloroso é atribuída ao espasmo do músculo liso intestinal, sendo que fármacos antiespasmódicos, como antagonistas dos receptores da neuroquinina tipo 2 e bloqueadores dos canais de cálcio, são frequentemente prescritos como terapia inicial em pacientes com SII que manifestam sintomas dolorosos. A SII está frequentemente associada a comorbidades psicológicas, e o uso de antidepressivos em baixas doses, como inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos (ADTs), é recomendado para o manejo dolorosos. Bem como, laxantes simples, como docusato, geralmente demonstram eficácia como primeira linha em pacientes com SII-C, sendo a linaclotida considerada uma opção de segunda linha nesse cenário. Antidiarreicos, como os agonista do receptor μ -opioide, a loperamida, atuam no retardo do tempo de trânsito gastrointestinal e para aliviar a diarreia em indivíduos com SII-D (Choung *et al.*, 2017). Antibiótico não sistêmico pode ser utilizado, a rifaximina, sendo utilizada para o manejo de adultos com SII-D, apresentando uma terapia de curta duração, sendo até dois cursos em quadros recorrentes da SII (Bridgewater, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão dos aspectos genéticos é essencial na abordagem da SII, visto a identificação de polimorfismos associados a interleucinas, receptores adrenérgicos, receptores de serotonina e colecistocinina. O impacto do eixo cérebro-intestino na fisiopatologia da SII é evidente, com estressores emocionais desencadeando dismotilidade gastrointestinal e uma resposta motora exacerbada nos pacientes afetados. A compreensão dos mecanismos neuro-hormonais, incluindo a participação de eosinófilos, substância P, hormônio liberador de corticotropina (CRH) e ocitocina, revela a complexidade das vias de sinalização envolvidas na regulação da sensibilidade visceral e do trânsito intestinal. A



associação entre inflamação entérica e SII pós-infecciosa destaca a importância dos eventos iniciais no desencadeamento da doença. Além disso, a influência dos hábitos alimentares reforça a relação entre dieta e sintomatologia da SII, com implicações na permeabilidade intestinal e na ativação de sistemas nervosos entérico e autônomo.

No contexto terapêutico, abordagens farmacológicas e não farmacológicas visam aliviar a dor visceral e modificar os padrões intestinais problemáticos. A inclusão de uma dieta baixa em FODMAPs, juntamente com o uso de antiespasmódicos, antidepressivos e agentes moduladores do trânsito intestinal, destaca a variedade de estratégias disponíveis para o manejo da SII, com a personalização do tratamento com base nos sintomas e nas características individuais de cada paciente.

REFERÊNCIAS

Ballou, S. & Keefer, L. The impact of irritable bowel syndrome on daily functioning: Characterizing and understanding daily consequences of IBS. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29. doi:10.1111/nmo.12982.

Bellini M, Gambaccini D, Stasi C, Urbano MT, Marchi S, Usai-Satta P. Irritable bowel syndrome: A disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):8807-20.

Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:1023–1034. doi: 10.1111/apt.12938.

Choung RS, Unalp-Arida A, Ruhl CE, Brantner TL, Everhart JE, Murray JA. Less hidden celiac disease but increased gluten avoidance without a diagnosis in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 2009 to 2014. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(1):30–38. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.10.012.

Colucci R, Gambaccini D, Ghisu N, Rossi G, Costa F, Tuccori M, De Bortoli N, Fornai M, Antonioli L, Ricchiuti A, Mumolo MG, Marchi S, Blandizzi C, Bellini M. Influence of the serotonin transporter 5HTTLPR polymorphism on symptom severity in irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2013;8(2):e54831.



Dothel G, Chang L, Shih W, et al. μ -opioid receptor, β -endorphin, and cannabinoid receptor-2 are increased in the colonic mucosa of irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol Motil.* 2019; 31: e13688.

Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150:1262-79.

Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, Roncoroni L, Bardella MT. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol: WJG.* 2015;21(23):7110-9.

Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, Niesler B, Quigley EMM, Rajilić-Stojanović M, Schemann M, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Prim.* 2016; 2 :16014. doi: 10.1038/nrdp.2016.14.

Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376:2566–2578. doi: 10.1056/NEJMra1607547.

Hanevik K, Wensaas KA, Rortveit G, Eide GE, Mørch K, Langeland N. Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 6 years after giardia infection: a controlled prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2014;59(10):1394-400.

Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, et al. ACG Clinical Guideline: management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(1):17–44. doi: 10.14309/ajg.0000000000001036.

Lehrer JK. Irritable Bowel Syndrome. Medscape. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/180389>. 2017. Updated: Apr 04, 2017.

Mahurkar-Joshi S, Rankin CR, Vidlock EJ, et al. The Colonic Mucosal MicroRNAs, MicroRNA-219a-5p, and MicroRNA-338-3p Are Downregulated in Irritable Bowel Syndrome and Are Associated With Barrier Function and MAPK Signaling. *Gastroenterology.* 2021; 160: 2409–



2422.e19.

Mari A., Abu Baker, F., Mahamid, M., Sbeit, W. & Khoury, T. The Evolving Role of Gut Microbiota in the Management of Irritable Bowel Syndrome: An Overview of the Current Knowledge. *J Clin Med.* 2020;9. doi:10.3390/jcm9030685.

Rangan V, Ballou S, Shin A, Camilleri M, Beth Israel Deaconess Medical Center GI Motility Working Group, Lembo A. Use of treatments for irritable bowel syndrome and patient satisfaction based on the IBS in America survey. *Gastroenterology.* 2020;158(3):786–88.

Salix Pharmaceuticals. Xifaxan (rifaximin) tablets, for oral use [package insert]. Bridgewater, NJ: Salix Pharmaceuticals; 2020.

Salvo-Romero E, Martínez C, Lobo B, et al. Overexpression of corticotropin-releasing factor in intestinal mucosal eosinophils is associated with clinical severity in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep.* 2020; 10: 20706.

Shorey S, Demutska A, Chan V, Siah KTH. Adults living with irritable bowel syndrome (IBS): A qualitative systematic review. *J Psychosom Res.* 2021;140:110289. doi: 10.1016/j.jpsychores.2020.110289.

Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017 Apr;19(4):15. doi: 10.1007/s11894-017-0554-0. PMID: 28374308; PMCID: PMC5378729.

Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, Gerson C, Ghoshal UC, Gwee KA, Hungin APS, Kang J-Y, Minhu C, Schmulson M, et al. The global prevalence of IBS in adults remains uncertain due to study heterogeneity: a Rome Foundation Working Team literature review. *Intestine.* 2017; 66 :1075–1082. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311240.

Tsushima H, Zhang Y, Muratsubaki T, et al. Oxytocin antagonist induced visceral pain and corticotropin-releasing hormone neuronal activation in the central nucleus of the amygdala



during colorectal distention in mice. *Neurosci Res.* 2021; 168: 41–53.

Vasant DH, Paine PA, Black CJ, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut.* 2021;70(7):1214–1240. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324598.

Wright-McNaughton M, Ten Bokkel HS, Frampton CMA, et al. Measuring diet intake and gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome: validation of the food and symptom times diary. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(12):e00103. doi: 10.14309/ctg.000000000000103.