



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CRISTIANE KIBUNE NAGASAKO VIEIRA DA CRUZ

**SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL: ASPECTOS CLÍNICOS, PSICOLÓGICOS E
NUTRICIONAIS. ASSOCIAÇÃO ENTRE TRÂNSITO OROCECAL PROLONGADO E
SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO**

CAMPINAS

2016

CRISTIANE KIBUNE NAGASAKO VIEIRA DA CRUZ

SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL: ASPECTOS CLÍNICOS, PSICOLÓGICOS E NUTRICIONAIS. ASSOCIAÇÃO ENTRE TRÂNSITO OROCECAL PROLONGADO E SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de doutora em ciências na área de concentração em Clínica Médica.

ORIENTADOR: Profa Dra Maria Aparecida Mesquita

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO ALUNO CRISTIANE KIBUNE NAGASAKO VIEIRA DA CRUZ E ORIENTADO PELA PROFa. DRA. MARIA APARECIDA MESQUITA

CAMPINAS

2016

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

C889s Cruz, Cristiane Kibune Nagasako Vieira da, 1976-
Síndrome do intestino irritável : aspectos clínicos, psicológicos e nutricionais : associação entre trânsito orocecal prolongado e supercrescimento bacteriano / Cristiane Kibune Nagasako Vieira da Cruz. – Campinas, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Maria Aparecida Mesquita.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Síndrome do intestino irritável. 2. Crescimento bacteriano. 3. Trânsito gastrointestinal. 4. Intolerância à lactose. 5. Doença celíaca. I. Mesquita, Maria Aparecida, 1956-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Irritable bowel syndrome : clinical, psychological and nutritional features : association between prolonged orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth

Palavras-chave em inglês:

Irritable bowel syndrome

Bacterial growth

Gastrintestinal transit

Lactose intolerance

Celiac disease

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Maria Aparecida Mesquita [Orientador]

Ricardo Brandt de Oliveira

Rita de Cássia Martins Alves da Silva

João José Fagundes

Virgínia Lúcia Ribeiro Cabral

Data de defesa: 18-03-2016

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

CRISTIANE KIBUNE NAGASAKO VIEIRA DA CRUZ

ORIENTADOR: PROF. DR. MARIA APARECIDA MESQUITA

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. MARIA APARECIDA MESQUITA**
 - 2. PROF. DR. RICARDO BRANDT DE OLIVEIRA**
 - 3. PROF. DR. RITA DE CÁSSIA MARTINS ALVES DA SILVA**
 - 4. PROF. DR. JOÃO JOSÉ FAGUNDES**
 - 5. PROF. DR. VIRGÍNIA LÚCIA RIBEIRO CABRAL**
-

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: DATA DA DEFESA [18/03/2016]

DEDICATÓRIA

A meus pais Hiroko e Luiz

A minha irmã e amiga Marcia

Ao meu marido Frederico

À minhas filhas Letícia e Gabriela, com muito amor.

AGRADECIMENTOS

A Profa. Dra. Maria Aparecida Mesquita pela orientação e apoio. Seu incentivo e entusiasmo foram fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Aos meus pais Hiroko e Luiz, que venceram barreiras, conquistaram respeito e admiração e me ensinaram a batalhar pela realização dos meus sonhos.

Ao meu marido Frederico, pelo amor, respeito, apoio e compreensão durante a realização deste trabalho.

Às minhas filhas Letícia e Gabriela, pela compreensão nos momentos de ausência para a dedicação a este trabalho.

À minha irmã Marcia, pela participação neste trabalho e pelo ombro amigo em todos os momentos.

Ao meu sogro Dr Sebastião Vieira da Cruz (*in memorian*), sua dedicação à medicina transcende qualquer entendimento.

À minha sogra Heloísa Pinto Vieira da Cruz, pelo apoio nos momentos de dedicação a este trabalho.

Às minha amigas Gláucia, Adriana, Maristela e Débora pelo incentivo, mesmo que muitas vezes à distância. O apoio de vocês foi essencial.

À Dra Sônia Letícia Silva Lorena pelo auxílio e colaboração.

A todos os docentes e médicos assistentes da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas/ UNICAMP, pelos ensinamentos, devo a cada um de vocês toda a minha formação como gastroenterologista.

Aos meus colegas do setor de Endoscopia Digestiva do Gastrocentro/ Unicamp, pela colaboração e incentivo.

Aos pacientes do Ambulatório de Doenças Funcionais do HC/ UNICAMP, que participaram deste estudo.

Aos residentes da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas/ UNICAMP e aos estagiários da Endoscopia Digestiva do Gastrocentro/ Unicamp, pelo apoio na realização dos exames.

Às biólogas Célia Regina Pavan e Michelle Viviane Sá dos Santos Rondon do Laboratório Especializado de Gastroenterologia do Gastrocentro/ UNICAMP, pela realização dos testes respiratórios.

À Cleide Silva e Juliana Luz Passos Argenton, da Comissão de Pesquisa e Estatística da FCM/UNICAMP por toda a análise estatística dos dados deste trabalho.

À Stela Cristina Tonini e José Martins Neto pela gentileza, sempre prestativos nos momentos de dificuldade.

Aos demais funcionários do Gastrocentro / Unicamp, que colaboraram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

RESUMO

A síndrome do intestino irritável (SII) é um distúrbio funcional caracterizado por dor ou desconforto abdominal associado a alterações do hábito intestinal, podendo ser classificada em três subtipos: SII com diarreia (SII-D), constipação (SII-C), ou mista (SII-M). A fisiopatologia da SII e as características dos diferentes subtipos não foram ainda completamente esclarecidas. Os objetivos desse estudo foram avaliar: 1) Características clínicas, comorbidades e aspectos específicos relativos aos subtipos da SII; 2) Tempo de trânsito orocecal (TTOC); 3) Prevalência do supercrescimento bacteriano (SCB); 4) Prevalência da má absorção (MAL) e intolerância à lactose; 5) Intolerância a alimentos contendo glúten e sua associação com doença celíaca e contagem de linfócitos intraepiteliais no duodeno; 6) Associações entre os parâmetros acima, e sua relação com ansiedade, depressão e IMC. Foram estudados 113 pacientes com o diagnóstico de SII pelos critérios de Roma III, que responderam a questionários padronizados para a avaliação clínica e da intolerância a alimentos contendo lactose ou glúten. A presença de ansiedade e depressão foi avaliada pela escala HAD. Os pacientes foram submetidos a três testes respiratórios: com lactose, para a pesquisa da MAL; lactulose para avaliar o TTOC; e glicose para determinar a presença de SCB. A doença celíaca foi investigada pelo exame histológico das biópsias duodenais.

Resultados: De acordo com os subtipos, 46% eram SII-D, 32% SII-C e 22% SII-M. A DRGE foi diagnosticada em 65,5% dos pacientes, dispepsia funcional em 48,7%, cefaleia em 40,7%, fibromialgia em 22,1%, ansiedade/depressão em 83,3% e sobrepeso ou obesidade em 61,1%. O subtipo SII-M se caracterizou pela maior frequência de distensão abdominal, e frequência similar à observada nos subtipos SII-C e SII-D de esforço evacuatório e urgência. Também apresentaram valores mais elevados de IMC e maior pontuação na subescala de ansiedade (OR: 1,2; 95%IC: 1,1-1,4). Os valores do TTOC nos pacientes (mediana:70 min) foram significativamente maiores do que no grupo controle. A análise individual demonstrou que 26 pacientes (28,9%) apresentaram TTOC prolongado. O SCB foi identificado em 15,5% dos pacientes, havendo associação com o sintoma de diarreia ($p=0,03$) e com TTOC prolongado (OR: 5,9; 95% IC: 1,7-20,1). MAL foi identificada em 71% dos pacientes. Os sintomas de intolerância à lactose nos pacientes com MAL se correlacionaram ($p<0,05$) com os valores da área sob a curva (ASC-H2 vs tempo), indicando sua relação com a produção de hidrogênio nos cólons. Já

nos pacientes absorvedores os escores dos sintomas correlacionaram-se com os escores de ansiedade. Apesar de 78,4% dos pacientes terem relacionado seus sintomas com a ingestão de alimentos contendo glúten, não houve nenhum caso de doença celíaca ou de aumento dos linfócitos intraepiteliais.

Conclusões: Os pacientes com SII se caracterizaram pela grande prevalência de comorbidades somáticas e psicológicas, alta frequência de intolerância alimentar e heterogeneidade das anormalidades encontradas. Esses resultados indicam a necessidade de uma abordagem individualizada para esses pacientes, levando em conta os aspectos psicológicos, dietéticos e nutricionais envolvidos. A associação entre SCB e TTOC prolongado sugere que o trânsito intestinal lento pode ser um fator predisponente para o SCB.

Palavras-chaves:

Síndrome do Intestino Irritável.

Crescimento Bacteriano.

Trânsito Gastrointestinal.

Intolerância à Lactose.

Doença Celíaca.

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional intestinal disorder characterized by abdominal pain or discomfort associated with altered bowel habit, which may be classified into three subtypes: IBS with diarrhea (IBS-D), IBS with constipation (IBS-C) and mixed IBS (IBS-M). Both the physiopathology and specific characteristics of the subtypes have not been completely clarified. The aims of this study were to assess: 1) The clinical features, comorbidities and specific characteristics of IBS subtypes; 2) The orocecal transit time (OCTT); 3) The prevalence of small bowel bacterial overgrowth (SIBO); 4) The prevalence of lactose malabsorption (LM) and intolerance; 5) Intolerance symptoms related to ingestion of gluten containing foods and their association with celiac disease and intraepithelial lymphocytes counts in the duodenum; 6) The associations between the above parameters, and their relationships with anxiety, depression and BMI values.

The study group was composed of 113 patients with IBS diagnosis according to Rome III criteria. Demographic and clinical data, and intolerance symptoms related to the ingestion of lactose or gluten containing foods were assessed by standardized questionnaires. The presence of anxiety and depression was assessed by the HAD scale. IBS patients underwent three breath tests with: lactose, for the assessment of LM; lactulose for assessment of OCTT; and glucose for assessment of SIBO. The presence of celiac disease was investigated by histological analysis of duodenal biopsies.

Results: According to the classification in subtypes, 52 (46%) were IBS-D, 36 (32%) IBS-C and 25 (22%) IBS-M. GERD was diagnosed in 65.5% of patients, functional dyspepsia in 48.7%, headache in 40.7%, fibromyalgia in 22.1%, anxiety and/or depression in 83.3%. Most patients (61.1%) were overweight or obese. IBS-M showed a greater frequency of abdominal bloating, and the presence of symptoms of IBS-C constipation (straining) and IBS-D (urgency). Moreover, this subtype had higher BMI values and higher anxiety scores (OR: 1.2; 95%CI: 1.1-1.4). OCTT values (median: 70 min) in IBS patients were significantly higher than in controls. Individual analysis showed prolonged OCTT in 26 patients (28.9%). SIBO was found in 15.5% of patients, and was significantly associated with diarrhea ($p=0.03$) and prolonged OCTT (odds ratio: 5.9; 95% CI: 1.7-20.1). LM was present in 71% of IBS patients. In LM patients intolerance symptoms were significantly correlated with the area under the curve (AUC-H₂ vs time), indicating a relationship with colonic H₂ production. On the other hand, in lactose absorbers a

significant correlation was found with anxiety scores. Despite the self-reported intolerance to gluten containing foods in 78.4% of IBS patients, no case of celiac disease and no increase in intraepithelial lymphocytes counts were found.

In conclusion, IBS patients were characterized by a great frequency of food intolerance, somatic and psychological comorbidities. In addition, the presence of the detected abnormalities is heterogeneous. These results indicate that the clinical approach for these patients should take into account individual characteristics and the contribution of psychological and nutritional factors. The association between SIBO and prolonged OCTT suggests that delayed intestinal transit may be a predisposing factor for SIBO in IBS patients.

Key words:

Irritable Bowel Syndrome.

Bacterial Growth.

Gastrointestinal transit.

Lactose Malabsorption.

Celiac Disease.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. CRITÉRIOS DE ROMA III PARA O DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL.	22
QUADRO 2. CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DE MARSH-OBERHUBER.....	35
QUADRO 3. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA DISPEPSIA FUNCIONAL	41
QUADRO 4. CLASSIFICAÇÃO DA OMS PARA O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL.....	42

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. RESULTADO DO TESTE RESPIRATÓRIO COM SOBRECARGA DE LACTOSE EM UM PACIENTE COM SII E MAL.	43
FIGURA 2. SINTOMAS ABDOMINAIS REPORTADOS PELOS PACIENTES COM SII DE ACORDO COM OS SUBTIPOS.	52
FIGURA 3. CARACTERIZAÇÃO DO IMC, DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO DA SII.	54
FIGURA 4 REPRESENTAÇÃO DOS VALORES INDIVIDUAIS DO TTOC DO GRUPO CONTROLE E DOS PACIENTES COM SII.	60
FIGURA 5 EXEMPLOS DE CURVAS RELACIONANDO A CONCENTRAÇÃO DE H ₂ VS TEMPO OBTIDAS DURANTE O TESTE DO H ₂ EXPIRADO COM LACTULOSE EM DOIS PACIENTES COM SII, UM COM TTOC NORMAL (60 MINUTOS) E OUTRO COM TTOC PROLONGADO (120 MINUTOS).....	61
FIGURA 6 FREQUÊNCIA DOS SINTOMAS GASTRINTESTINAIS ATRIBUÍDOS PELOS PACIENTES À INGESTÃO DE LACTOSE. COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM MAL.	70
FIGURA 7. IMAGEM ENDOSCÓPICA DA REGIÃO PÓS BULBAR, MOSTRANDO PADRÃO VILOSITÁRIO PRESERVADO	72

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. DADOS DEMOGRÁFICOS E FREQUÊNCIA DOS SINTOMAS INTESTINAIS NOS PACIENTES COM SII. COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBTIPOS.....	50
TABELA 2. CARACTERÍSTICAS DA DOR ABDOMINAL NOS PACIENTES COM SII. COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBTIPOS.	51
TABELA 3. ASSOCIAÇÕES ESTATISTICAMENTE SIGNIFICANTES ENTRE SINTOMAS E SUBTIPOS DA SII, DE ACORDO COM A ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA.	53
TABELA 4. VALORES DO IMC NOS PACIENTES COM SII. COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBTIPOS.....	54
TABELA 5. COMPARAÇÕES DOS VALORES DO IMC ENTRE OS SUBTIPOS DA SII, DE ACORDO COM A ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA.	54
TABELA 6. COMORBIDADES DA SII. COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBTIPOS.....	55
TABELA 7. ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MOSTRANDO ASSOCIAÇÃO ENTRE DRGE E SII-M.....	56
TABELA 8. ANSIEDADE E DEPRESSÃO NOS PACIENTES COM SII, DE ACORDO COM OS ESCORES NA ESCALA HAD. COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBTIPOS.	57
TABELA 9. COMPARAÇÃO DOS ESCORES DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO ENTRE OS PACIENTES COM SII COM OU SEM COMORBIDADES CLÍNICAS.	58
TABELA 10. ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MOSTRANDO ASSOCIAÇÃO ENTRE ANSIEDADE E SII-M.....	59
TABELA 11. COMPARAÇÃO DOS DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS ENTRE PACIENTES COM SII COM TTOC PROLONGADO E AQUELES COM TTOC ≤ 80 MINUTOS).	62

TABELA 12. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E TTOC DOS PACIENTES COM SII, DE ACORDO COM A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE SCB.	64
TABELA 13. COMPARAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS ENTRE PACIENTES COM MAL E PACIENTES ABSORVEDORES DE LACTOSE	65
TABELA 14. FREQUÊNCIA DA MAL NOS SUBTIPOS DA SII.	65
TABELA 15. ÁREA SOB A CURVA DA CONCENTRAÇÃO DE H ₂ VS TEMPO DURANTE O TESTE DO H ₂ EXPIRADO COM LACTOSE NOS PACIENTES COM SII COM E SEM MAL.	66
TABELA 16. SINTOMAS REPORTADOS DURANTE O TESTE DO H ₂ EXPIRADO COM LACTOSE. COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES COM E SEM MAL.	66
TABELA 17. COMPARAÇÃO DOS ESCORES TOTAL E PARA CADA SINTOMA DE INTOLERÂNCIA ENTRE OS PACIENTES ABSORVEDORES E AQUELES COM MAL, APÓS SOBRECARGA DE LACTOSE.	67
TABELA 18. ANÁLISE MULTIVARIADA MOSTRANDO OS FATORES INDEPENDENTES PARA O DIAGNÓSTICO DA MAL.	67
TABELA 19. VALORES DE P OBTIDOS DA CORRELAÇÃO ENTRE OS ESCORES DE SINTOMAS E A ASC-H ₂ VS TEMPO NOS PACIENTES COM SII COM E SEM MAL.....	68
TABELA 20. VALORES DE P OBTIDOS DA CORRELAÇÃO ENTRE OS ESCORES DOS SINTOMAS E OS ESCORES DE ANSIEDADE NA ESCALA HAD NOS PACIENTES COM SII SEM E COM MAL.	69
TABELA 21. SINTOMAS AUTORREFERIDOS COM A INGESTÃO DE LEITE E DERIVADOS NOS PACIENTES COM SII COM E SEM MAL.	70
TABELA 22. CONSUMO DE LEITE E DERIVADOS NOS PACIENTES SEM OU COM MAL.	71
TABELA 23. VALORES DO TTOC E FREQUÊNCIA DE SCB NOS PACIENTES SEM E COM MAL.	71

TABELA 24. MÉDIA DOS ESCORES PARA ANSIEDADE E DEPRESSÃO ENTRE OS ABSORVEDORES E PACIENTES COM MAL.	72
TABELA 25. CONTAGEM DOS LINFÓCITOS INTRA-EPITELIAIS NA MUCOSA DUODENAL. COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM INFECÇÃO PELO <i>H. PYLORI</i>	73
TABELA 26. CONTAGEM DOS LIE, DE ACORDO COM OS SUBTIPOS DA SII.	73
TABELA 27. FREQUÊNCIA DOS SINTOMAS ATRIBUÍDOS PELOS PACIENTES À INGESTÃO DE ALIMENTOS CONTENDO GLÚTEN.	74
TABELA 28. COMPARAÇÃO DOS VALORES DO IMC ENTRE OS GRUPOS COM E SEM SINTOMAS INTESTINAIS RELACIONADOS À INGESTÃO DE ALIMENTOS COM GLÚTEN.	75
TABELA 29. COMPARAÇÃO DOS ESCORES DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO NA ESCALA HAD, ENTRE OS PACIENTES COM E SEM SINTOMAS DESENCADEADOS PELA INGESTÃO DE GLÚTEN.	75
TABELA 30. CONTAGEM DOS LINFÓCITOS INTRA-EPITELIAIS, DE ACORDO COM OS SINTOMAS INTESTINAIS ASSOCIADOS À INGESTÃO DE ALIMENTOS CONTENDO GLÚTEN.	76

LISTA DE ABREVIATURAS

anti-tTG IgA	Anticorpo anti-transglutaminase IgA
ASC	Área sob a Curva
CMM	Complexo Motor Migratório
DC	Doença Celíaca
DF	Dispepsia Funcional
DPC	Dor pélvica crônica
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
DRNE	Doença do Refluxo não Erosiva
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FICE	<i>Flexible Spectral Imaging Color Enhancement</i>
FODMAPs	<i>Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols</i>
HAD	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
IBPs	Inibidores de Bomba de Prótons
IgA	Imunoglobulina A
IL	Intolerância à lactose
IMC	Índice da Massa Corporal
LIE	Linfócitos intra-epiteliais
MAL	Má absorção de Lactose
OMS	Organização Mundial de Saúde
ppm	partes por milhão
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
SCB	Supercrescimento Bacteriano
SGNC	Sensibilidade ao glúten não celíaca
SII	Síndrome do Intestino Irritável
SII-C	Síndrome do Intestino Irritável com constipação
SII-D	Síndrome do Intestino Irritável com diarreia
SII-M	Síndrome do Intestino Irritável mista
SNC	Sistema Nervoso Central
TNFα	Fator de Necrose tumoral α
TTOC	Tempo de Trânsito Orocecal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	22
1.1 DEFINIÇÃO	22
1.2 CLASSIFICAÇÃO	22
1.3 Epidemiologia	23
1.4 Fisiopatologia da SII	24
1.4.1 Fatores genéticos	24
1.4.2 Hipersensibilidade visceral	24
1.4.3 Alterações da motilidade intestinal	25
1.4.4 Fatores inflamatórios e imunológicos	26
1.4.5 Fatores dietéticos	26
1.4.6 Alterações da flora intestinal	28
1.4.7 Supercrescimento Bacteriano	28
1.4.8 Fatores psicológicos	30
1.5 Diagnóstico da SII	30
1.5.1 Quadro clínico	30
1.5.2 Comorbidades	31
1.5.3 Comorbidades gastrintestinais	31
1.5.4 Comorbidades extraintestinais	32
1.5.5 Investigação diagnóstica	32
1.6 Diagnósticos diferenciais da SII	32
1.6.1 Má-absorção de lactose	33
1.6.2 Doença Celíaca	34
2. OBJETIVOS	38
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	39
3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	39
3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	39
3.3 PROTOCOLO DO ESTUDO	39
3.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA	40
3.4.1 Sintomas da SII	40

3.4.2	Sintomas esofágicos e dispépticos.....	40
3.4.3	Avaliação das comorbidades gastrintestinais.....	41
3.4.4	Avaliação das Comorbidades extraintestinais.....	41
3.5	Avaliação do IMC.....	42
3.6	Ansiedade e depressão.....	42
3.7	Pesquisa de MAL e de intolerância à lactose.....	42
3.7.1	Questionário alimentar.....	42
3.7.2	Diagnóstico da MAL.....	43
3.7.3	Sintomas de intolerância após a ingestão de lactose.....	44
3.8	Endoscopia digestiva alta.....	44
3.9	Diagnóstico de doença celíaca.....	44
3.10	Avaliação histológica da mucosa duodenal.....	45
3.11	Questionário alimentar sobre a ingestão e sintomas relacionados ao glúten.....	45
3.12	Avaliação do Tempo de Trânsito Orocecal (TTOC).....	45
3.12.1	Grupo controle – TTOC.....	46
3.13	Pesquisa de Supercrescimento Bacteriano.....	46
3.13.1	Grupo controle – SCB.....	47
3.14	Pesquisa de gordura fecal.....	47
3.15	ASPECTOS ÉTICOS.....	47
3.16	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	47
4.	RESULTADOS.....	49
4.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	49
4.1.1	Comparação entre os subtipos.....	52
4.1.2	Colonoscopias.....	53
4.1.3	IMC.....	53
4.1.4	Comparação entre os subtipos.....	54
4.2	COMORBIDADES CLÍNICAS.....	55
4.2.1	DRGE.....	55
4.2.2	Dispepsia Funcional.....	55
4.2.3	Cefaleia e Fibromialgia.....	55
4.2.4	Associação das comorbidades.....	56
4.2.5	Comparação entre os subtipos.....	56

4.3	COMORBIDADES PSICOLÓGICOS: ANSIEDADE E DEPRESSÃO .	56
4.3.1	Associação da ansiedade e depressão com as comorbidades clínicas	57
4.3.2	Comparação entre os subtipos	59
4.4	TEMPO DE TRÂNSITO OROCECAL (TTOC)	59
4.4.1	Grupo-controle	59
4.4.2	Pacientes com SII	59
4.4.3	Comparação entre os subgrupos.....	60
4.4.4	Comparação entre pacientes com SII e Controles	60
4.4.5	Comparação entre pacientes com TTOC prolongado ou com TTOC ≤ 80 minutos.....	61
4.5	SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO	63
4.5.1	Grupo-controle	63
4.5.2	Pacientes com SII	63
4.5.3	Relação entre TTOC e SCB	63
4.6	MÁ ABSORÇÃO DE LACTOSE	64
4.6.1	Aspectos clínicos	64
4.6.2	Comparação entre os subtipos	65
4.6.3	Área sob a curva da concentração de H ₂ vs tempo	66
4.6.4	Sintomas de intolerância após sobrecarga de lactose durante o teste do H ₂ expirado com lactose	66
4.6.5	Correlação dos escores dos sintomas com os valores da ASC-H ₂ vs tempo e com a pontuação para ansiedade e depressão.....	68
4.6.6	Sintomas autorreferidos com a ingestão de lactose	69
4.6.7	Consumo de leite e derivados	71
4.6.8	Influência do TTOC e da presença de SCB no diagnóstico da MAL71	
4.6.9	MAL x Ansiedade e depressão	71
4.7	Doença Celíaca.....	72
4.7.1	Dosagem do anticorpo anti-transglutaminase IgA	72
4.7.2	Endoscopia Digestiva alta.....	72
4.7.3	Histologia	73
4.7.4	Contagem dos linfócitos intra-epiteliais	73
4.7.5	Sintomas gastrintestinais autorreferidos com a ingestão de alimentos contendo glúten.	74

5. DISCUSSÃO	77
5.1 Características Clínicas.....	77
5.2 Comorbidades	79
5.3 Ansiedade e depressão	81
5.4 IMC.....	82
5.5 Comparação entre os subtipos da SII.....	82
5.6 Tempo de trânsito orocecal	83
5.7 Supercrescimento Bacteriano	85
5.8 Relação entre TTOC e SCB	86
5.9 Má absorção de Lactose	87
5.10 Doença Celíaca.....	90
5.11 Linfócitos intra-epiteliais.....	91
6. CONCLUSÕES	94
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	95
8. ANEXOS.....	114

1. INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO

A síndrome do intestino irritável (SII) é um distúrbio gastrintestinal funcional caracterizado por dor ou desconforto abdominal crônico, recorrente, associado a alterações do hábito intestinal (1). O impacto negativo dos sintomas e dos aspectos sociais e emocionais na qualidade de vida dos pacientes com SII chega a ser semelhante ao dos portadores de doenças crônicas, como diabetes, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal crônica (2). Nos Estados Unidos, os custos diretos e indiretos com a doença estão estimados em 15 a 30 bilhões de dólares americanos por ano (3).

Uma vez que ainda não foram identificados marcadores biológicos para a SII, o diagnóstico desse distúrbio é eminentemente clínico e baseia-se no preenchimento de critérios, conhecidos como critérios de Roma III, descritos no quadro 1 (4).

Quadro 1. Critérios de Roma III para o diagnóstico de Síndrome do Intestino Irritável.

Critérios de Roma III - Síndrome do Intestino Irritável
--

<p>Dor ou desconforto abdominal recorrente, com frequência de pelo menos três dias/mês nos últimos três meses, com duração de pelo menos seis meses, associada a dois ou mais dos seguintes fatores:</p>
--

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Melhora com a defecação. 2. Início associado com mudança na frequência das evacuações. 3. Início associado com mudança no formato (aparência) das fezes. |
|---|

1.2 CLASSIFICAÇÃO

A SII pode ser classificada de acordo com a forma das fezes nos seguintes subtipos (4):

- SII com diarreia (SII-D), quando as fezes são amolecidas em mais de 25% do tempo e endurecidas em menos de 25%;
- SII com constipação (SII-C), quando o paciente apresenta fezes endurecidas em mais de 25% do tempo e amolecidas em menos de 25%;

- SII mista (SII-M), quando há a presença tanto de fezes amolecidas como endurecidas em mais de 25% do tempo.
- SII não classificada, quando as alterações das fezes não são suficientes para as classificações acima.

1.3 EPIDEMIOLOGIA

A SII é um dos diagnósticos mais comuns nos consultórios dos gastroenterologistas, responsável por aproximadamente 19% das consultas (5). Estima-se que a prevalência mundial dessa síndrome na população geral esteja entre 10 e 15% (6). No entanto, parece haver uma discrepância entre a prevalência relatada pelos estudos populacionais e os estudos baseados na população atendida em serviços médicos. Diversos fatores parecem influenciar a procura por atendimento médico, como a acessibilidade aos serviços de saúde e fatores psicossociais (7). Foi demonstrado que os indivíduos com SII que procuram atendimento apresentam maior pontuação nos índices de dor e ansiedade e relatam pior qualidade de vida (8).

Os dados sobre a prevalência brasileira da SII são escassos. Em um estudo populacional, Soares et al. (9) compararam a prevalência da SII em voluntários de duas cidades com diferentes características étnicas e de desenvolvimento. Em Oriximina (PA) a prevalência foi de 14,8% e no Rio de Janeiro (RJ) foi de 13,5%, semelhantes à reportada na literatura mundial. Maior prevalência foi descrita por Lessa et al. (10) em estudo transversal do tipo inquérito populacional com mulheres residentes em São Luís (MA) com diagnóstico de dor pélvica crônica. Neste subgrupo a prevalência foi de 19,5%, de acordo com os critérios de Roma III.

Os dados na literatura sobre a distribuição dos diferentes subtipos são contraditórios. Na população britânica, enquanto Castro et al. (11), reportaram o subtipo SII-D como mais frequente (45%), Lin et al. (12) reportaram o subtipo SII-M como o mais comum.

No sexo feminino, foi relatada maior frequência do subtipo SII-C (13) e subtipo SII-M (14), enquanto no sexo masculino do SII-D (14) e SII-M (13,15).

1.4 FISIOPATOLOGIA DA SII

A fisiopatologia da SII ainda não foi completamente esclarecida. Dentro do modelo biopsicossocial, considera-se que a fisiopatologia da SII esteja relacionada a alterações do eixo cérebro-intestino, que tem como participantes o sistema nervoso central (SNC), o sistema nervoso autonômico, o sistema nervoso entérico e os sistemas neuroendócrino e neuroimunológico. Mais recentemente, com as evidências mostrando a importância da microbiota nessa rede complexa de comunicação, vem sendo cada vez mais adotada a denominação eixo cérebro-intestino-microbiota (16).

Dentre os fatores envolvidos na fisiopatologia da SII podem ser citados: fatores genéticos, hipersensibilidade visceral, alterações da motilidade gastrintestinal, fatores inflamatórios e imunológicos, dietéticos, alterações da flora intestinal e fatores psicológicos. Como essa interação cérebro-intestino-microbiota é bidirecional, fatores intestinais (por exemplo: modificações na flora intestinal, infecções e fatores dietéticos) poderiam também influenciar áreas do SNC ligadas à emoção e cognição e aumentar o risco para o desenvolvimento de distúrbios psicológicos, como ansiedade e depressão, as quais por sua vez parecem piorar os sintomas (ou a percepção destes) e perpetuar um ciclo vicioso (17).

1.4.1 Fatores genéticos

Aproximadamente 30% dos pacientes com SII apresentam histórico familiar positivo (18,19). No entanto, os estudos não esclarecem se a influência é genética ou ambiental. Apesar da concordância entre gêmeos monozigóticos ser menor do que 20% (8), sugerindo que a hereditariedade não seja um fator determinante no desenvolvimento da SII, diversos genes vêm sendo estudados. Genes envolvidos no transporte da serotonina, na produção de receptores alfa-adrenérgicos, interleucinas e fator de necrose tumoral alfa (TNF α) poderiam afetar o funcionamento do eixo cérebro-intestino resultando nos sintomas da SII (20).

1.4.2 Hipersensibilidade visceral

Vários estudos demonstram que pacientes com SII apresentam menor limiar de percepção e menor tolerância à distensão do reto e cólons, quando comparados a

voluntários saudáveis, caracterizando a hipersensibilidade visceral (21). Essa alteração parece estar associada a anormalidades do sistema nervoso aferente e ao processamento das sensações viscerais pelo SNC. Além disso, fatores inflamatórios, como a ativação dos mastócitos adjacentes à inervação mioentérica também podem contribuir para a hipersensibilidade visceral na SII (22).

1.4.3 Alterações da motilidade intestinal

Muitos estudos demonstraram alterações da motilidade dos cólons em pacientes com SII, incluindo o aumento da contratilidade em condições basais e após estímulos, como o estresse e a ingestão alimentar. Sintomas de diarreia e dor abdominal poderiam ser secundários ao aumento da frequência, amplitude e duração das contrações intestinais (23). Outros autores demonstraram trânsito colônico acelerado em uma porcentagem dos pacientes com SII-D e trânsito lento nos pacientes com SII-C (24).

Os estudos da motilidade do intestino delgado pela manometria intestinal apresentaram uma grande variação nos resultados, provavelmente por diferenças nos protocolos de estudo e métodos utilizados. No geral não foi observada uma alteração típica dessa síndrome, mas existem evidências de que alguns pacientes apresentem alterações tanto na fase II, quanto na fase III do complexo motor migratório (CMM) no jejum (25) e no período pós prandial (26), embora a relevância clínica desses achados não tenha ainda sido esclarecida. Também não foram esclarecidos os mecanismos responsáveis pela dismotilidade intestinal na SII, já que essa alteração poderia refletir disfunções em vários níveis, incluindo a musculatura, a mucosa intestinal e o sistema nervoso entérico, autonômico e central (27,28).

Existem poucos estudos investigando alterações do trânsito do intestino delgado em pacientes com SII, com resultados controversos. Estudos mais antigos descreveram a relação entre trânsito rápido ou lento e a presença de diarreia ou constipação, respectivamente, sugerindo que alterações motoras do intestino delgado também poderiam contribuir para as alterações do hábito intestinal na SII (29,30).

Entretanto, outros autores não observaram qualquer relação entre trânsito intestinal e constipação ou diarreia (24).

Além disso, a influência de fatores com o potencial de afetar o trânsito intestinal, como o índice de massa corporal (IMC) e os fatores psicológicos ainda necessita ser esclarecida na SII (31,32).

1.4.4 Fatores inflamatórios e imunológicos

Observações recentes indicam a participação de fatores inflamatórios na fisiopatologia da SII. Foi demonstrado que um subgrupo de pacientes com SII apresenta um aumento do número de linfócitos T, neutrófilos e mastócitos na mucosa intestinal. Essa reação inflamatória persistente, mesmo que leve, poderia associar-se à hipersensibilidade visceral e aos distúrbios de motilidade intestinal, podendo estar correlacionada com os sintomas de dor e distensão abdominal (33,34). Além disso, foi observado um aumento das citocinas pró-inflamatórias que predispõem à ativação imunológica na SII-D e consequente inflamação (35).

Um subgrupo de pacientes desenvolvem os sintomas da SII após quadro de gastroenterite aguda (SII pós infecciosa). A prevalência varia de 7 a 31% (36,37). Nesses casos o quadro de inflamação persistente poderia resultar em quebra da integridade da barreira intestinal, com consequente aumento da permeabilidade da mucosa (38).

1.4.5 Fatores dietéticos

Aproximadamente 50 a 60% dos pacientes com SII referem exacerbação dos sintomas após as refeições (39). Muitos associam os sintomas a determinados tipos de alimentos e passam a restringi-los na dieta (40). Os principais alimentos citados são: trigo, leite e derivados, alimentos ricos em frutose, cafeína, carnes, gordura, álcool e condimentos (41). Essa relação poderia ser explicada por dois mecanismos principais: a alergia alimentar (imunomediada) ou a intolerância alimentar. As duas principais causas de intolerância são decorrentes de defeitos enzimáticos ou efeitos de substâncias bioativas presentes nos alimentos como salicilatos, aminas e glutamato, as quais poderiam desencadear a ativação direta (não imunomediada) dos mastócitos e liberação de leucotrienos (42).

Não existem evidências convincentes na literatura de que a relação entre sintomas e a dieta na SII esteja relacionada com alergia alimentar (43), acreditando-se assim que o mecanismo principal seja a intolerância alimentar.

FODMAPs

Nos últimos anos tem havido grande interesse no papel exercido por um grupo de carboidratos não digeridos ou pouco digeridos no quadro clínico da SII (41). Esses carboidratos, denominados FODMAPs (*Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*), incluem oligossacarídeos (frutanos e galactanos), dissacarídeos (exemplo: lactose), monossacarídeos (frutose) e poliois (exemplo: sorbitol). As principais fontes de frutanos são o trigo, a cevada, o centeio e as cebolas. Os galactanos estão presentes no feijão, ervilha e soja. Foi proposto que os efeitos desses carboidratos se dariam por seu tamanho reduzido, alta atividade osmótica e velocidade em que são fermentados pelas bactérias colônicas. Os sintomas relacionados à uma dieta rica em FODMAPs incluem dor, distensão, flatulência e diarreia. Na SII a maior parte dos sintomas estaria relacionada com a distensão da luz intestinal pelos FODMAPs não absorvidos ou fermentados. De acordo com uma revisão publicada em 2014, pelo Colégio Americano de Gastroenterologia (44) os efeitos da dieta pobre em FODMAPs nos sintomas da SII parecem ser promissores, embora o papel da manipulação dietética na abordagem terapêutica desses pacientes ainda necessite ser definido.

Intolerância à lactose

Incluída no grupo dos FODMAPs, a lactose é um dissacarídeo presente no leite dos mamíferos. É hidrolisada pela enzima lactase, presente na borda em escova do intestino delgado, em dois monossacarídeos: a glicose e a galactose, ambas absorvidas pelos enterócitos intestinais. A má absorção de lactose (MAL) devido à hipolactasia primária do adulto é uma condição frequente na população mundial. A prevalência da MAL difere entre os grupos étnicos, variando de 2% na população do norte da Europa, a quase 100% nos asiáticos (45). No Brasil, observou-se prevalência de 45 a 85%, sendo que os mais afetados são os descendentes de orientais, pardos e negros (46,47).

Nesses casos, a lactose não absorvida passa para o cólon, sofrendo fermentação bacteriana, com produção de gases e ácidos graxos de cadeia curta, resultando em sintomas de intolerância à lactose (IL), ou seja, flatulência, diarreia, distensão e dor abdominal.

A prevalência da MAL na SII parece ser similar à da população geral (48). A relevância dessa alteração para a manifestação sintomática da SII não foi ainda definida, já que alguns estudos randomizados não observaram melhora significativa dos sintomas intestinais com a restrição da lactose ou uso de lactase. Acredita-se que, como a lactose é apenas um dos carboidratos fermentáveis da dieta, mesmo nos pacientes com deficiência de lactase, a restrição da lactose raramente trará completa melhora dos sintomas.

1.4.6 Alterações da flora intestinal

O papel da microbiota intestinal na SII vem sendo objeto de grande interesse da literatura recente. Várias evidências apontam para a participação da flora intestinal na fisiopatologia da SII: a ocorrência da SII pós-infecciosa; as observações de que a flora intestinal desses pacientes está alterada em relação aos indivíduos assintomáticos, com concentração diminuída de bifidobactérias e lactobacilos; e a melhora dos sintomas intestinais com a administração de antibióticos, probióticos, prebióticos e com o transplante de microbiota (49). Foram sugeridos vários mecanismos pelos quais a flora intestinal poderia influenciar a fisiopatologia da SII, dentre eles alterações da motilidade gastrintestinal, alterações psicológicas, hipersensibilidade visceral e alterações inflamatórias. Outro possível mecanismo de participação da flora intestinal na fisiopatologia da SII é o supercrescimento bacteriano (SCB) (50).

1.4.7 Supercrescimento Bacteriano

O SCB caracteriza-se pelo crescimento anormal de bactérias endógenas ($>10^5$ unidades formadoras de colônia/ml) no intestino delgado (51).

O padrão-ouro para o diagnóstico do SCB é a cultura do aspirado jejunal, que consiste na cultura do fluido intraluminal do jejuno, geralmente coletado por endoscopia, ao nível do ângulo de Treitz. Trata-se de um método invasivo, criticado por alguns autores, pela possibilidade de não diagnosticar a ocorrência do SCB nas porções mais distais do intestino delgado (52). Além disso, há o risco de contaminação pela flora oral e dificuldade técnica no transporte e cultura do aspirado (53).

Os testes respiratórios são uma ferramenta importante para o diagnóstico do SCB, por serem seguros, não invasivos e de baixo custo. Baseiam-se no conceito de que os gases hidrogênio e metano são produzidos após a fermentação dos carboidratos (substratos) intraluminais, por bactérias contaminantes do intestino delgado. Os gases se difundem pela corrente sanguínea e rapidamente são excretados pela respiração, podendo ser dosados. Os principais substratos utilizados são a lactulose e a glicose. A lactulose é um dissacarídeo pouco absorvido no intestino delgado, sendo assim metabolizada pelas bactérias do cólon proximal, ocasionando o aumento do hidrogênio expirado (pico tardio). Na ocorrência do SCB, observa-se pico precoce do hidrogênio expirado. Porém, o teste é criticado por superestimar a presença do SCB (54).

A glicose é um monossacarídeo completamente absorvido no intestino delgado. Estudos comparando o teste respiratório com glicose e lactulose demonstraram que o uso da glicose como substrato é mais específico (78-83% vs 44-70%) e mais sensível (62-93% vs 17-68%) em relação à lactulose (52,55). É o teste mais utilizado atualmente, devido ao baixo custo da glicose e sua boa acurácia (51).

Vários fatores podem predispor ao SCB, como a hipocloridria devido ao uso de inibidores de bomba de prótons (IBPs) e cirurgias gastrintestinais (por exemplo gastrectomia parcial com reconstrução a Billroth II). Além disso, foi demonstrado que o prolongamento do trânsito intestinal observado em determinadas patologias que cursam com alterações da motilidade do intestino delgado, como diabetes mellitus (56) e esclerodermia (57), são fatores de risco para o aparecimento do SCB (58).

A alteração da flora intestinal pelo SCB poderia ocasionar inflamação da mucosa e hipersensibilidade visceral (59).

A prevalência do SCB na SII varia de 4 a 64% entre os diferentes estudos (60). O principal responsável por esta discrepância é a variabilidade da metodologia empregada para o diagnóstico do SCB (teste empregado, tipo de substrato, critério adotado e tempo de duração do exame).

Os sintomas do SCB se sobrepõem aos sintomas da SII, como diarreia, desconforto e distensão abdominal. O tratamento do SCB com antibiótico parece melhorar os sintomas da SII (61). Porém, o uso empírico poderia levar à prescrição indiscriminada dos antibióticos, ocasionando aumento das cepas bacterianas resistentes como *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* e enterococos (62,63)

Estudo com pacientes diabéticos demonstraram correlação entre tempo de trânsito orocecal (TTOC) prolongado e a ocorrência do SCB. Em pacientes com SII, o estudos que avaliaram a manometria antroduodenojejunal e SCB foram inconclusivos (64,65).

Diversas patologias que cursam com diarreia crônica tem impacto no estado nutricional dos pacientes. Classicamente no SCB ocorre má absorção de gordura, resultando em esteatorreia e má absorção de vitaminas, cursando com deficiência vitamínica e desnutrição. O número excessivo de bactérias no SCB parece interferir significativamente na função enzimática, absorptiva e metabólica, devido à lesão da borda em escova dos enterócitos (66).

Um dos subtipos da SII é caracterizado pela diarreia, porém há poucos dados sobre suas consequências nutricionais (67). Também não está claro se a presença do SCB na SII teria algum impacto nutricional, já que a presença da desnutrição seria considerada um sinal de alarme indicando a necessidade de investigações adicionais.

1.4.8 Fatores psicológicos

O estresse e fatores psicológicos são citados como fatores de exacerbação dos sintomas, e influenciam a vivência da SII (68). A prevalência das desordens psiquiátricas associadas à SII, particularmente a ansiedade e a depressão, varia de 40 a 90% nos centros terciários (6). As alterações psicológicas podem afetar os sintomas e a evolução do quadro clínico, influenciando a percepção das sensações viscerais (diminuição do limiar para as sensações de dor e desconforto), e contribuindo para o comportamento de procura intensiva de consultas médicas pelos sintomas somáticos.

1.5 DIAGNÓSTICO DA SII

1.5.1 Quadro clínico

Ainda não foram identificados marcadores biológicos para a SII, e essa condição não apresenta alterações endoscópicas ou radiológicas. Assim, o diagnóstico da SII é eminentemente clínico, tendo como base o preenchimento dos critérios de Roma III, descritos anteriormente (quadro 1). A presença dos sintomas como esforço

evacuatório, urgência, sensação de evacuação incompleta, sensação de distensão abdominal e eliminação de muco durante a evacuação reforçam o diagnóstico de SII, na ausência de sinais e sintomas de alarme (emagrecimento, hematoquezia, anemia, palpação de massa abdominal, sintomas noturnos e sintomas de aparecimento recente), os quais indicam a necessidade da investigação dos diagnósticos diferenciais.

O quadro clínico característico da SII pode estar associado a sintomas digestivos e a sintomas extraintestinais, uma vez que é frequente a sobreposição dessa síndrome com comorbidades gastrintestinais, como a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e a dispepsia funcional (DF), e comorbidades extraintestinais, como a fibromialgia e a cefaleia. O exame físico costuma ser normal, ou demonstrar apenas dolorimento na fossa ilíaca esquerda sobre o cólon sigmoide palpável.

1.5.2 Comorbidades

Um dos fatores que contribui para o excesso de visitas aos consultórios médicos, pior prognóstico e pior qualidade de vida é a associação da SII com alterações somáticas e psicológicas (69). O conhecimento e o diagnóstico dessas comorbidades é importante para o manejo adequado e o tratamento mais eficaz do paciente com SII.

1.5.3 Comorbidades gastrintestinais

A associação da SII com a DRGE e com a DF parece ser comum, porém muitas vezes sub-diagnosticada (70), uma vez que frequentemente os sintomas clínicos se sobrepõem.

A prevalência da DRGE na SII varia de 19 a 71% (71). Apesar da associação entre DRGE e SII ter sido demonstrada em vários estudos (72,73), a associação entre esofagite erosiva e SII é controversa. Segundo alguns autores a frequência da doença do refluxo não erosiva (DRNE), ou seja, a presença dos sintomas típicos de refluxo (pirose e/ou regurgitação), com mucosa endoscopicamente normal na endoscopia convencional (74), é maior do que a presença de esofagite erosiva nos pacientes com SII (75).

A sobreposição dos sintomas da SII e da DF faz com que muitas vezes o paciente com SII seja rotulado como dispéptico (70). Essa sobreposição é frequente, 13 a

87% dos pacientes preenchem os critérios para ambos os diagnósticos (76). Numa metanálise, Ford et al. (77) reportaram prevalência de DF em 37% dos pacientes com SII; comparado a 7% nos indivíduos sem SII.

1.5.4 Comorbidades extraintestinais

A associação da SII com vários distúrbios extraintestinais tem sido descrita em várias publicações (78–80). Dentre os diagnósticos associados com maior frequência à SII estão incluídas a cefaleia crônica e a fibromialgia.

A prevalência de cefaleia nos pacientes com SII varia de 23 a 45% (69). Em estudo brasileiro, 33,3% dos indivíduos com SII relataram cefaleia crônica (81).

A fibromialgia é uma síndrome dolorosa caracterizada por dor musculoesquelética difusa e crônica com pontos gatilho específicos de dor ao exame físico. De acordo com os dados da literatura, a associação entre fibromialgia e SII varia de 28 a 65% (82).

1.5.5 Investigação diagnóstica

De acordo com as recomendações do Colégio Americano de Gastroenterologia publicadas em 2009, não é necessário realizar exames de rotina (hemograma, pesquisa de parasitas nas fezes ou provas de função da tireoide) nos pacientes com sintomas típicos de SII sem sinais de alarme (grau de evidência 1C). A colonoscopia fica reservada para os pacientes com sintomas e/ou sinais de alarme e para aqueles com mais de 50 anos (grau de evidência 1C) (83).

Os autores indicam ainda a realização de testes sorológicos para a pesquisa de doença celíaca nos pacientes com IBS-D e IBS-M (grau de evidência 1B) e exclusão da lactose da dieta ou teste respiratório para a pesquisa da MAL no caso de suspeita desse diagnóstico.

1.6 Diagnósticos diferenciais da SII

Os principais diagnósticos diferenciais da SII, pela semelhança na sintomatologia, são a MAL e a DC. O Colégio Americano de Gastroenterologia recomenda que, antes de se estabelecer o diagnóstico da SII, sejam excluídos esses dois

diagnósticos como possíveis causas do quadro intestinal. Entretanto, é importante lembrar que ambas podem ser condições associadas à SII. Além dessas duas condições, o SCB pode também ser um diagnóstico diferencial ou estar associado à SII, mas não existem ainda evidências suficientes para recomendar a pesquisa rotineira dessa anormalidade na SII.

1.6.1 Má-absorção de lactose

Como mencionado anteriormente, antes de se estabelecer o diagnóstico de SII é recomendável a exclusão da MAL como causa dos sintomas, seja por testes laboratoriais ou pela exclusão da lactose da dieta, como teste terapêutico. O acompanhamento por cinco anos de pacientes com MAL inicialmente diagnosticados como portadores de SII mostrou que, paralelamente à melhora acentuada ou desaparecimento dos sintomas com a exclusão da lactose da dieta, houve uma diminuição de 75% no número de consultas médicas (84).

O método atualmente mais utilizado na literatura para o diagnóstico da MAL é o teste do hidrogênio expirado após sobrecarga com lactose (85).

O teste é simples e não invasivo, e o princípio baseia-se na dosagem do hidrogênio produzido pelas bactérias colônicas que metabolizam a lactose não absorvida no intestino delgado. Entretanto, alguns fatores podem influenciar os resultados do exame. A flora bacteriana não produtora de hidrogênio, de prevalência variável, mas que pode ocorrer em até 18% dos indivíduos (100), é uma das causas de resultados falso-negativos. Resultados falso-positivos podem ocorrer na presença de SCB, em que a fermentação bacteriana da lactose no intestino delgado resulta em uma produção anormal de hidrogênio (101). Pimentel et al. (86) demonstraram que a real prevalência da MAL na SII foi significativamente menor após o diagnóstico e tratamento do SCB. As alterações do trânsito do intestino delgado também podem influenciar a produção de hidrogênio. Trânsito rápido, por exemplo, poderia aumentar a carga de lactose não absorvida chegando ao cólon, elevando assim a produção de hidrogênio e levando a um resultado falso-positivo de MAL. Como essas duas últimas condições são passíveis de ocorrer na SII, é importante levá-las em consideração na análise dos resultados do exame.

A ocorrência de sintomas combinada à positividade do teste do H₂ expirado com lactose caracteriza a IL (87). Entretanto, a ingestão de lactose por um indivíduo com

MAL nem sempre resulta em sintomas de intolerância, e vice-versa (88). Estudos prévios demonstraram que os sintomas associados à ingestão da lactose podem ser influenciados por diversos fatores, incluindo alguns associados à SII, como o tempo de trânsito intestinal, os fatores psicológicos e a hipersensibilidade visceral (89–91). Por exemplo, trânsito intestinal prolongado permite uma maior exposição da lactose à hidrólise pela lactase remanescente, o que poderia resultar em redução dos sintomas de intolerância. Por outro lado, a presença de sintomas quando o teste respiratório é negativo poderia ser consequência de um teste falso-negativo, devido à flora não produtora de hidrogênio (92).

Assim, a acurácia da ocorrência dos sintomas de intolerância frente à ingestão de lactose parece ser insatisfatória para predizer o diagnóstico da MAL, já que aproximadamente 10% dos indivíduos sem sintomas têm MAL, enquanto 20% dos indivíduos com sintomas apresentam teste respiratório negativo (93). Outro aspecto interessante é a discrepância entre a IL autorreferida e a presença de MAL. Todos esses aspectos ainda necessitam maior esclarecimento na SII.

1.6.2 Doença Celíaca

A doença celíaca (DC) é definida como uma enteropatia crônica imunomediada, caracterizada por sensibilidade ao glúten em indivíduos geneticamente susceptíveis (94). Trata-se de uma doença subdiagnosticada, cuja real prevalência ainda é desconhecida (95).

No Brasil, entre doadores de sangue a prevalência variou de 1:681 (Brasília) (96) a 1:273 na cidade de Ribeirão Preto (97). O diagnóstico de DC em adultos vem aumentando, sendo que 20% dos casos ocorrem em pacientes com mais de 60 anos de idade (98).

Diagnóstico da Doença Celíaca

Os testes sorológicos são utilizados no diagnóstico, monitorização, resposta ao tratamento e triagem dos indivíduos com sintomas atípicos ou manifestações extraintestinais (99). A pesquisa dos anticorpos antitransglutaminase IgA (anti-tTG IgA) ou IgG e anticorpos antiendomísio IgA ou IgG são testes altamente sensíveis e específicos no diagnóstico de indivíduos com DC não tratada (100). A pesquisa do anticorpo antiendomísio é um teste baseado na técnica de imunofluorescência

usando esôfago de macacos ou cordão umbilical humano como substrato. A sensibilidade varia de 0,87 a 0,89 e a especificidade, 0,99 (101). O anticorpo anti-transglutaminase utiliza como substrato a transglutaminase humana. A sensibilidade varia entre 0,92 a 1.00 e a especificidade, entre 0,91 a 1.00 (102).

O padrão-ouro para o diagnóstico da DC é a análise histológica da mucosa duodenal. Tradicionalmente as biópsias para a investigação da DC são obtidas da porção mais distal do duodeno, pois a presença das glândulas de Brünner no bulbo poderia interferir na avaliação adequada da atrofia vilositária (103).

A histologia é caracterizada pela mucosa intestinal plana, redução da relação normal da altura da vilosidade e profundidade da cripta de 5:1 para 3:1, hiperplasia das criptas e infiltrado linfo-plasmocitário da lâmina própria. Para o diagnóstico e seguimento histológico da DC, são utilizados os critérios de Marsh modificado por Oberhuber (104) representados no quadro 2. O grau III caracteriza a atrofia vilositária.

Quadro 2. Classificação histológica de Marsh-Oberhuber.

Grau de Marsh	Achados Histológicos
0	Nomal
I	Aumento dos LIE*
II	Aumento dos LIE com hiperplasia de de criptas
IIIa	Aumento dos LIE com hiperplasia de criptas e atrofia parcial das vilosidades
IIIb	Aumento dos LIE com hiperplasia de criptas e atrofia subtotal das vilosidades
IIIc	Aumento dos LIE com hiperplasia de de criptas e atrofia total das vilosidades

LIE: Linfócitos intra-epiteliai

* Acima de 40 LIE a cada 100 enterócitos

O aumento dos linfócito intra-epiteliais (LIE) foi descrito em diversas patologias e é um dos principais critérios histológicos considerados na pontuação de Marsh-Oberhuber no diagnóstico da DC. Este achado, quando isolado, é considerado inespecífico e foi reportado em pacientes com infecção pelo *Helicobacter pylori*,

doença inflamatória intestinal, SCB, infecções entéricas, doenças auto-imunes e uso de anti-inflamatórios não esteroidais (105).

Doença celíaca e SII

A ingestão de glúten, presente em alimentos contendo trigo, aveia e/ou cevada desencadeia lesão da mucosa do intestino delgado, podendo ocasionar quadro clínico variável. O quadro clínico clássico da doença é a síndrome de má absorção de nutrientes, porém está presente na minoria dos pacientes. Atualmente vem aumentando o diagnóstico de DC nos quadros de desconforto ou dor abdominal difusa e flatulência, pacientes que frequentemente recebem o diagnóstico equivocado de DF ou SII (94,106). A prevalência de DC em pacientes com o diagnóstico inicial de SII varia entre 0,4 a 4,7% na maior parte dos estudos (107–109).

Em uma metanálise, observou-se que a prevalência de DC foi quatro vezes maior nos pacientes que preencheram os critérios diagnósticos para SII (77). Esses dados têm sido a base para as recomendações internacionais de excluir a DC nos pacientes que preenchem os critérios clínicos para SII. Outros estudos, entretanto, não demonstraram diferenças significativas da prevalência da DC entre pacientes com SII e indivíduos assintomáticos (110). Em estudo prospectivo, Cash et al. (109) reportaram DC confirmada por histologia em 0,4% dos 492 pacientes com sintomas de SII (não constipados) e de 0,4% dos 458 controles assintomáticos.

Em uma publicação recente, pesquisadores da Clínica Mayo questionaram a utilidade de investigar rotineiramente a DC em pacientes com doenças funcionais do trato gastrointestinal. Em um estudo populacional de americanos brancos, os autores não encontraram diferenças na prevalência dos sintomas da SII na comparação entre indivíduos com sorologia positiva para DC e aqueles sem DC (111).

Em resumo, resta muito ainda a ser esclarecido na SII. De interesse para o presente estudo podemos citar a melhor caracterização dos diferentes subtipos; aspectos específicos relacionados com a MAL e intolerância à lactose; a importância do SCB nas manifestações clínicas e a relação dessa alteração com anormalidades do trânsito intestinal; a associação com DC; e uma avaliação mais abrangente dos

aspectos dietéticos, psicológicos e nutricionais no que concerne à sua relação com as anormalidades encontradas.

2. OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram avaliar, em um grupo de pacientes com síndrome do intestino irritável atendidos em serviço terciário:

- As características clínicas, comorbidades, e aspectos específicos relativos aos subtipos da SII.
- O tempo de trânsito orocecal.
- A prevalência do supercrescimento bacteriano utilizando-se o teste respiratório com glicose.
- A prevalência e os aspectos específicos relacionados à má absorção e intolerância à lactose
- A prevalência de sintomas relacionados à ingestão de alimentos contendo glúten e sua associação com doença celíaca e contagem de linfócitos intraepiteliais no duodeno.
- As possíveis associações entre os parâmetros acima, e sua relação com a presença de ansiedade, depressão e com os valores de IMC.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Inicialmente foram avaliados 123 pacientes com hipótese diagnóstica de SII. Dez pacientes foram excluídos após o diagnóstico de intolerância à lactose e remissão completa dos sintomas após a suspensão do leite e derivados da dieta. Ao total, foram avaliados 113 pacientes consecutivos atendidos no Ambulatório de Doenças Funcionais da disciplina de Gastroenterologia Clínica do Hospital de Clínicas da Unicamp com o diagnóstico de SII.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com idade maior ou igual a 18 anos.
- Diagnóstico de SII de acordo com os critérios diagnósticos de Roma III (112).
- Anuência com o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Cirurgias prévias do trato gastrointestinal, diabetes e doenças associadas à dismotilidade intestinal (como colagenoses).
- Pacientes com parasitose, diarreia por intolerância à lactose, doença inflamatória intestinal ou outras patologias orgânicas com acometimento do trânsito gastrointestinal.
- Uso de medicamentos que sabidamente influenciem o trânsito gastrointestinal.
- Uso de antibióticos nos dois meses anteriores à realização do teste respiratório.

3.3 PROTOCOLO DO ESTUDO

Os pacientes foram submetidos às seguintes avaliações:

1. Questionários padronizados para caracterizar os sintomas gastrintestinais, comorbidades extraintestinais, consumo de alimentos contendo lactose ou glúten e sintomas relacionados com a ingestão dos mesmos.
2. Avaliação da presença de ansiedade e depressão pela escala hospitalar HAD.
3. Investigação da presença da MAL e da intolerância à lactose pelo teste do hidrogênio expirado com lactose.

4. Pesquisa de doença celíaca pela dosagem do anticorpo anti transglutaminase IgA (anti-tTG IgA) e pela histologia do duodeno.
5. Endoscopia digestiva alta com pesquisa do *H. pylori* e avaliação da mucosa duodenal utilizando as técnicas de cromoscopia virtual (FICE) e magnificação. Realização de biópsias da região pós bulbar para contagem dos linfócitos intraepiteliais na mucosa duodenal.
6. Estudo do tempo de trânsito orocecal pelo teste do H2 expirado com lactulose.
7. Pesquisa de supercrescimento bacteriano pelo teste do H2 expirado com glicose.

3.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os dados clínicos e demográficos obtidos durante a consulta clínica foram registrados em um questionário padrão (Anexo 1). A consistência das fezes foi avaliada utilizando-se a escala de Bristol (113), Anexo 2.

3.4.1 Sintomas da SII

De acordo com as características do hábito intestinal, os pacientes foram divididos em três subtipos (10): SII com constipação (SII-C); SII com diarreia (SII-D), e SII mista (SII-M).

Foram também avaliadas as características da dor abdominal (tipo, localização, frequência, horário preferencial, fatores de melhora e piora), a ocorrência dos sintomas de distensão, flatulência e borborismo e o tempo de duração dos sintomas da SII.

3.4.2 Sintomas esofágicos e dispépticos

Foram pesquisados os seguintes sintomas: disfagia, pirose e regurgitação; dor ou queimação epigástrica, plenitude pós-prandial, saciedade precoce, náuseas e vômitos. De acordo com a intensidade, cada sintoma foi graduado de 0-3 da seguinte forma: 0 = nenhum, 1 = leve (os sintomas podem ser ignorados), 2 = moderado (os sintomas não podem ser ignorados, mas não influenciam as atividades diárias), 3 = grave (os sintomas influenciam as atividades diárias). Para efeitos de análise dos dados, foram considerados apenas os sintomas de intensidade moderada ou grave, com frequência superior a uma vez por semana.

3.4.3 Avaliação das comorbidades gastrintestinais

DRGE

O diagnóstico da DRGE foi baseado na queixa clínica de pirose e/ ou regurgitação, semanal ou mais frequente, de acordo com o I Consenso Brasileiro de DRGE (114). De acordo com os achados endoscópicos, a DRGE foi classificada como erosiva ou não erosiva (DRNE) (115).

Dispepsia funcional

O diagnóstico de DF foi feito de acordo com os critérios de Roma III (68), representados no quadro 3, quando a avaliação endoscópica era normal ou mostrava apenas lesões mínimas (não erosivas).

Quadro 3. Critérios diagnósticos para Dispepsia Funcional

Critérios de Roma III - Dispepsia Funcional
<p>1. Um ou mais dos seguintes itens a seguir:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Plenitude gástrica pós-prandial. b. Saciedade precoce. c. Dor epigástrica. d. Queimação epigástrica <p>2. Nenhuma evidência de doença estrutural (presente na endoscopia do trato digestivo superior) que seja capaz de explicar os sintomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Critérios preenchidos nos últimos 3 meses com início dos sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico.</i>

3.4.4 Avaliação das Comorbidades extraintestinais

Cefaleia

O diagnóstico de cefaleia primária baseou-se na Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD-3, 2013) (116). As cefaleias primárias incluem a migrânea, cefaleia do tipo tensional e cefalgia trigeminal autonômica.

Fibromialgia

Os pacientes com queixas compatíveis com fibromialgia, foram encaminhados para avaliação reumatológica. O diagnóstico foi baseado nos critérios diagnósticos propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia (117).

3.5 AVALIAÇÃO DO IMC

O IMC foi calculado através da fórmula: $\text{Peso (kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$. De acordo com a Organização mundial de saúde (OMS), os pacientes foram classificados conforme descrito no quadro 4.

Quadro 4. Classificação da OMS para o Índice de Massa Corporal

Classificação	IMC (Kg/m²)
Baixo peso	<18.5
Normal	18.5-24.9
Sobrepeso	25-29.9
Obeso	≥30

[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894_\(part1\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894_(part1).pdf)

3.6 ANSIEDADE E DEPRESSÃO

A pesquisa de ansiedade e depressão foi feita pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD), previamente validada para a língua portuguesa (118) (anexo 3). A escala engloba duas subescalas, uma para ansiedade e outra para depressão, com sete itens cada. A pontuação global em cada subescala vai de 0 a 21. Considerou-se como ansiedade ou depressão pontuação maior que 8 na respectiva subescala.

3.7 PESQUISA DE MAL E DE INTOLERÂNCIA À LACTOSE

3.7.1 Questionário alimentar

Inicialmente os pacientes responderam a um questionário alimentar padronizado, para avaliar a frequência da ingestão de leite e derivados e os sintomas relacionados com a ingestão desses alimentos (anexo 4).

3.7.2 Diagnóstico da MAL

O diagnóstico da MAL foi feito pelo teste do hidrogênio expirado após sobrecarga com 25 g de lactose.

Os testes foram realizados pela manhã, com os pacientes em jejum de 12 horas, após dieta isenta de fibras e de açúcares não absorvíveis no dia anterior (anexo 5).

Após assepsia bucal com solução antisséptica, foram colhidas duas amostras basais de ar ao final da expiração, com 10 minutos de intervalo. Os pacientes ingeriram 25 g de lactose diluída em 500 ml de água, seguindo-se então a coleta das amostras do ar expirado a cada 15 minutos por 180 minutos. Aumento nos valores de concentração de hidrogênio acima de 20 partes por milhão (ppm) em relação ao valor basal foram considerados como indicativos de MAL, de acordo com critério sugerido pelo “1st Rome H₂-breath testing consensus conference working group” (119).

A produção cumulativa de hidrogênio nos 180 minutos foi representada pela medida da área sob a curva (ASC).

A figura 1 exemplifica a representação gráfica do resultado de um teste respiratório após sobrecarga de lactose em paciente com SII e MAL.

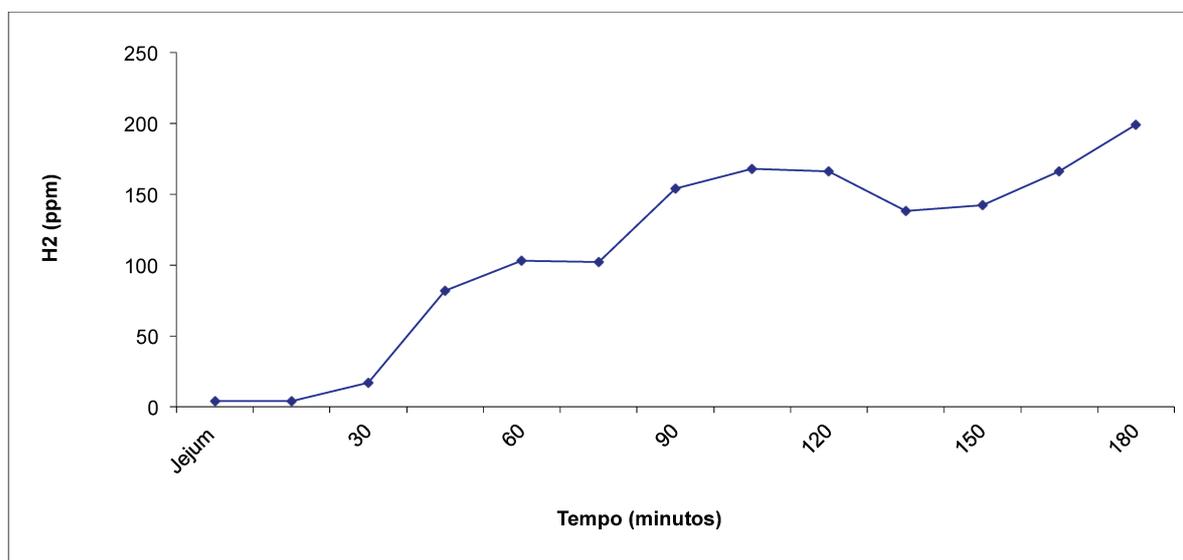


Figura 1. Resultado do teste respiratório com sobrecarga de lactose em um paciente com SII e MAL.

3.7.3 Sintomas de intolerância após a ingestão de lactose

A presença dos sintomas de dor abdominal, distensão e/ou flatulência e de diarreia durante o período do exame e até 12 horas após a ingestão da lactose foi registrada, para identificar a presença de IL. Os sintomas de distensão abdominal/flatulência e dor abdominal foram pontuados conforme a intensidade em: 0 - nenhum sintoma, 1 - leve, 2 - moderado e 3 - grave (120). No caso da ocorrência de evacuações, a consistência das fezes foi pontuada como: 2 - normal ou firme; 4 - pastosa e 6 - líquida. A pontuação total foi a soma das pontuações para cada sintoma (121).

3.8 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

Os exames foram realizados com o aparelho da Fujinon – FT 4400. A endoscopia digestiva alta foi realizada com o objetivo de diagnosticar lesões gastroduodenais que pudessem ser responsáveis pelos sintomas gastrintestinais. Além disso, foram colhidos fragmentos do corpo e antro para a pesquisa do *H. pylori* pelo teste da urease e pelo exame histológico. A avaliação da mucosa duodenal foi complementada com o uso da magnificação e do FICE (*Flexible Spectral Imaging Color Enhancement*). A magnificação permite a ampliação da imagem em até 200 vezes, aumentando a acurácia na avaliação das vilosidades duodenais (122). O FICE permite através da seleção de diferentes comprimentos de onda fazer a cromoendoscopia virtual, sem a necessidade do uso de corantes, evidenciando a superfície e a vascularização da mucosa estudada. Foram considerados achados sugestivos de atrofia da mucosa, a presença de acentuação da trama vascular submucosa, perda ou redução do pregueamento duodenal, serrilhamento ou achatamento das pregas de Kerckring e mucosa com padrão em mosaico ou aparência micronodular (103,123,124). Posteriormente, foram obtidos 4 fragmentos da porção pós-bulbar.

3.9 DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CELÍACA

Além dos achados endoscópicos e avaliação histológica das biópsias duodenais, a pesquisa de doença celíaca foi complementada pela dosagem do anti-tTG IgA (IMMCO diagnostics, Inc., Buffalo, Nova Iorque, EUA), pelo método ELISA, realizada no Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia do Gastrocentro. Nenhum dos pacientes estava em vigência de dieta isenta de glúten.

3.10 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DA MUCOSA DUODENAL

A análise histológica foi realizada por uma patologista que desconhecia as condições associadas de cada paciente. Foi utilizado o microscópio Nikon Eclipse E200, magnificação 40x.

O trofismo da mucosa duodenal foi avaliado histologicamente de acordo com os critérios modificados de Marsh (104), sendo considerado o Grau III como diagnóstico de DC (quadro 3).

A contagem dos linfócitos intraepiteliais (LIE) foi realizada a cada 100 enterócitos, utilizando-se a coloração Hematoxilina e Eosina. Contagem até 25 LIE/100 enterócitos foi considerada normal, conforme critério definido pela Sociedade Britânica de Gastroenterologia (125).

3.11 QUESTIONÁRIO ALIMENTAR SOBRE A INGESTÃO E SINTOMAS RELACIONADOS AO GLÚTEN

Os pacientes responderam a um questionário alimentar padronizado (anexo 6), para avaliar a frequência da ingestão de determinados tipos de alimentos contendo glúten e os sintomas relacionados.

Os sintomas foram classificados como esofágicos (pirose), dispépticos (dor epigástrica e/ou desconforto pós prandial) e intestinais (dor abdominal, diarreia, distensão e/ou flatulência).

3.12 AVALIAÇÃO DO TEMPO DE TRÂSITO OROCECAL (TTOC)

O TTOC foi avaliado pelo teste do hidrogênio expirado após a ingestão de lactulose (teste do H₂ expirado com lactulose) (126,127). O teste foi realizado pela manhã, após dieta isenta de carboidratos e fibras no dia anterior (anexo 5), com os pacientes em jejum de 12 horas. Após assepsia bucal com solução antisséptica, foram colhidas duas amostras basais de ar do final da expiração, com 10 minutos de intervalo. Os pacientes ingeriram dois ovos mexidos seguidos pela ingestão de 200 ml de chá misturado com 20g de lactulose (Pentalac®, UCI-Farma, São Paulo, Brasil). As amostras do ar expirado foram então coletadas em bolsas de polietileno e posteriormente transferidas para seringas de 60 ml acopladas a um aparelho de cromatografia gasosa (modelo 12 *Microlyzer*, *Quintron Instruments*) que analisa a concentração de hidrogênio em ppm. A concentração de hidrogênio foi determinada

nas amostras basais e a cada 10 minutos após a ingestão da lactulose durante 90 minutos, e posteriormente a cada 15 minutos, até o máximo de 240 minutos, se necessário. Durante o teste, não foi permitido fumar, ingerir bebidas ou alimentos e fazer atividade física.

As seguintes variáveis foram analisadas:

Valor basal: média das concentrações de hidrogênio obtidas nas duas amostras basais colhidas antes da ingestão da lactulose.

TTOC: definido como o tempo para que haja um aumento sustentado da concentração de hidrogênio de pelo menos 10 ppm acima do valor basal (126,127).

3.12.1 Grupo controle – TTOC

O grupo-controle foi constituído 22 voluntários sadios (13 mulheres e 9 homens), com idade média de 47 ± 13 anos. Nenhum dos indivíduos apresentava sintomas gastrintestinais, diarreia ou constipação, ou qualquer condição descrita nos critérios de exclusão para os pacientes com SII.

3.13 Pesquisa de Supercrescimento Bacteriano

Para a avaliação do SCB foi utilizado o teste do hidrogênio expirado após ingestão de glicose a 50% (teste do H₂ expirado com glicose) (128). O teste também foi realizado pela manhã, após dieta isenta de carboidratos no dia anterior e jejum de 12 horas (anexo 5). Após assepsia bucal com solução antisséptica, foram colhidas duas amostras basais de ar do final da expiração, com 10 minutos de intervalo. Posteriormente, os pacientes ingeriram uma solução com 50 g de glicose a 50% em 100 ml de água. As amostras do ar expirado foram coletadas em bolsas de polietileno e posteriormente transferidas para seringas de 60 ml acopladas a um aparelho de cromatografia gasosa (modelo 12 *Microlyzer*, *Quintron Instruments*) que analisa a concentração de hidrogênio (ppm). A concentração de hidrogênio foi determinada nas amostras basais e a cada 10 minutos após a ingestão da solução de glicose durante 120 minutos. Durante o teste, não foi permitido fumar, ingerir bebidas ou alimentos e fazer atividade física. As seguintes variáveis foram analisadas:

Valor basal: média das concentrações de hidrogênio obtidas nas duas amostras basais colhidas antes da ingestão da solução com glicose.

Supercrescimento bacteriano: definido pelo aumento da concentração de hidrogênio acima de 12 ppm em relação ao valor basal.

3.13.1 Grupo controle – SCB

O grupo-controle para o SCB foi constituído por 20 voluntários (11 mulheres e 9 homens), com idade média de 44 ± 15 anos. Todos tiveram resultados negativos para SCB.

3.14 Pesquisa de gordura fecal

A presença de gordura fecal foi pesquisada em microscópio após coloração com Sudam III, de acordo com método de Drummey et al. (129) . A presença de mais de 100 gotas de gordura fecal por campo de maior aumento foi considerada anormal e indicativa de esteatorreia.

3.15 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto do estudo foi desenvolvido conforme as Normas Regulamentadoras de Pesquisas em Seres Humanos, Resolução 196/96-CNS e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Parecer n.o 1165/2010 (anexo 7).

3.16 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise exploratória dos dados, através de medidas resumo (frequência) dos dados categóricos e estatísticas descritivas dos dados quantitativos. Para a análise comparativa dos dados categóricos dos grupos estudados, foi realizado o teste qui-quadrado, ou o teste exato de Fisher, se necessário. Para a análise comparativa dos dados quantitativos, foram utilizados os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, visto que os dados não apresentavam distribuição normal. Para análise das correlações entre as variáveis foi utilizado o coeficiente de Spearman.

Para analisar os fatores que discriminaram os subgrupos foi utilizada a análise de regressão logística, modelos univariados e múltiplo com critério *Stepwise* de seleção de variáveis.

A sensibilidade e especificidade da ASC-H2 vs tempo e do escore total dos sintomas em relação ao diagnóstico de MAL foram avaliadas pela curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*). Para a verificação da associação de fatores ligados ao aumento do TTOC foi utilizada a análise de regressão linear.

O nível de significância adotado foi de 5%.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Na tabela 1 estão descritos os dados demográficos e as principais características clínicas dos 113 pacientes estudados. Observa-se que 94 (83,2%) eram do sexo feminino. A média de idade foi de $48,2 \pm 11,6$ anos, e o tempo de duração dos sintomas foi de $9,1 \pm 8,7$ anos.

De acordo com a classificação em subtipos, 52 (46%) eram SII-D, 36 (32%) SII-C e 25 (22%) SII-M. Todos os pacientes relataram dor abdominal, cujas principais características estão descritas na tabela 2. Na maior parte dos casos a dor era do tipo cólica, com localização difusa ou periumbilical, frequência diária, sem horário preferencial, e melhorava após a evacuação. A dor noturna, que acorda o paciente, foi relatada por apenas 5,3% dos indivíduos estudados. A dor abdominal era agravada pelo estresse e/ou ingestão alimentar em 51% dos pacientes.

A sensação de distensão abdominal foi relatada por 76,1% dos pacientes e a flatulência por 49,6%. Outros sintomas menos frequentes foram borboríngos, esforço evacuatório, urgência e eliminação de muco.

Tabela 1. Dados demográficos e frequência dos sintomas intestinais (média±DP) nos pacientes com SII. Comparação entre os subtipos.

Variáveis n (%)	Todos 113 (100)	SII-D 52 (46)	SII-C 36 (32)	SII-M 25 (22)	p
Sexo					
<i>Feminino</i>	94 (83,2)	44 (84,6)	27 (75,0)	23 (92,0)	0,20
<i>Masculino</i>	19 (16,8)	8 (15,4)	9 (25)	2 (8)	
Idade (anos)					
<i>mediana</i>	48,2±11,6	47,4±10,9	49,8±13,0	47,7±11,2	0,36
<i>(variação)</i>	49 (19-81)	45 (24-72)	53,5 (19-81)	49 (27-76)	
Duração dos sintomas (anos)					
	9,1±8,7	9,1±8,1	7,6±6,6	11,1±12,0	0,60
<i>Mediana (variação)</i>	6 (0,2-40)	8 (0,4-39)	5 (1-27)	6 (0,2-40)	
Dor abdominal	113(100)	52 (100)	36 (100)	25 (100)	
Distensão	86 (76,1)	35 (67,3)	28 (77,8)	23 (92,0)	0,06
Flatulência	56 (49,6)	24 (46,2)	19 (52,8)	13 (52,0)	0,80
Borborigmo	26 (23,0)	12 (23,1)	6 (16,7)	8 (32,0)	0,38
Esforço Evacuatório	36 (31,9)	4 (7,7)	18 (50,0)	14 (56,0)	< 0,0001*
Urgência	25 (22,1)	15 (28,8)	1 (2,8)	9 (36,0)	0,002*
Eliminação de muco	17 (15,0)	8 (15,3)	4 (11,1)	5 (20)	0,3

*p<0,05

Tabela 2. Características da dor abdominal nos pacientes com SII. Comparação entre os subtipos.

Características da dor abdominal n (%)	Todos n=113	SII-D n=52	SII-C n=36	SII-M n=25	p
Cólicas abdominais	98 (87,3)	46 (88,4)	26 (72,2)	24 (96,0)	0,02^a
Localização:					
-Difusa	47 (41,6)	22 (42,3)	12 (33,3)	13 (52,0)	0,43
-Periumbilical	37 (32,7)	18 (34,6)	11 (30,5)	8 (32,0)	0,92
-Abdome inferior	23 (20,1)	10 (19,2)	11 (30,5)	2 (8,0)	0,09
Frequência diária	80 (71)	36 (75)	23 (72)	15 (65)	0,71
Melhora com evacuação	75 (67)	36 (69)	21 (58)	19 (76)	0,32
Piora com o estresse	58 (51)	27 (52)	18 (50)	13 (52)	0,98
Piora após as refeições	58 (51)	25 (48)	19 (52)	14 (56)	0,79
Horário preferencial	70 (62)	33 (63,5)	23 (64)	14 (56)	0,78
-Nenhum	23 (20,3)	13 (25)	5 (14)	5 (20)	0,44
-Após refeições	14 (12,4)	4 (7,7)	6 (16,5)	4 (16)	0,37
-Matinal	6 (5,3)	2 (3,8)	2 (5,5)	2 (8)	0,74
-Noturna					

^ap>0,05 pela análise multivariada

4.1.1 Comparação entre os subtipos

Não houve diferenças significativas entre os três subtipos com relação à idade, sexo, duração dos sintomas, características da dor abdominal, frequência de eliminação de muco e frequência dos sintomas de borborismo e flatulência, conforme demonstrado nas tabela 1 e 2 e na Figura 2.

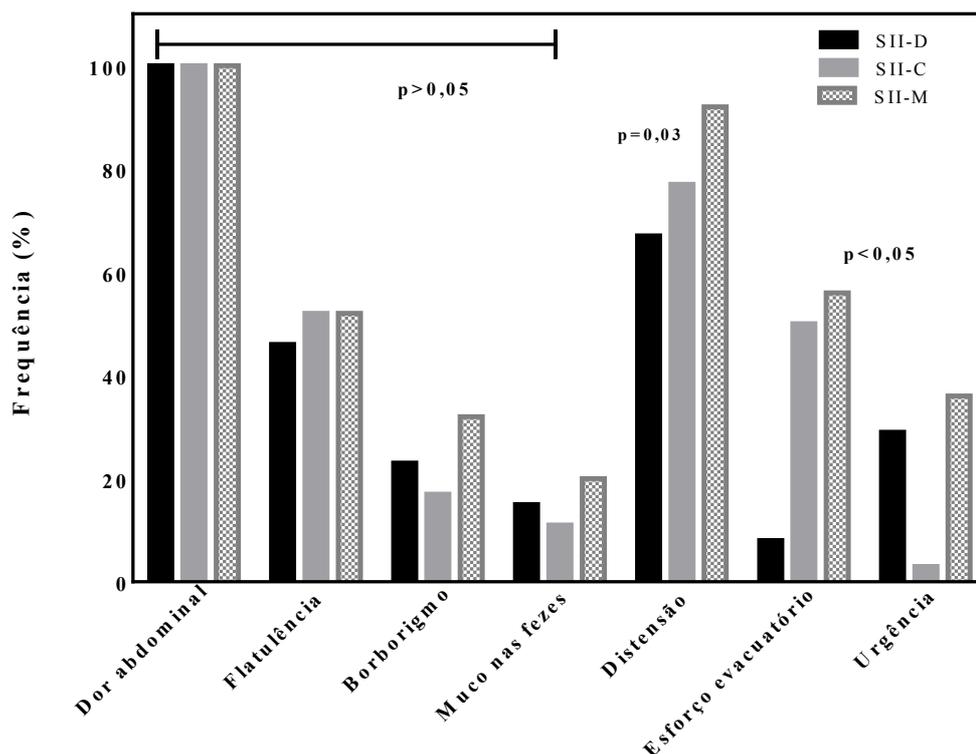


Figura 2. Sintomas abdominais reportados pelos pacientes com SII de acordo com os subtipos.

A tabela 3 mostra as associações significativas entre os sintomas e os diferentes subtipos, de acordo com a análise de regressão logística. Observa-se que a distensão abdominal foi significativamente associada ao subtipo SII-M (em comparação com SII-D). O esforço evacuatório foi significativamente associado aos grupos SII-C e SII-M em comparação com SII-D. O sintoma de urgência foi associado aos subtipos SII-D e SII-M em comparação com o grupo SII-C.

Tabela 3. Associações estatisticamente significantes entre sintomas e subtipos da SII, de acordo com a análise de regressão logística.

Variáveis	Comparações	Odds ratio (95%IC)	p
Esforço evacuatório	SII-C x SII-D	12,0 (3,6-40,3)	<0,0001*
	SII-M x SII-D	15,3 (4,2-55,5)	<0,0001*
Urgência	SII-D x SII-C	14,2 (1,8-113,2)	0,01*
	SII-M x SII-C	19,7 (2,3-168,8)	0,006*
Distensão	SII-M x SII-D	5,6 (1,2-26,5)	0,03*

*p<0,05

4.1.2 Colonoscopias

Embora não seja o objetivo do estudo avaliar os achados colonoscópicos, 63 pacientes (55,5%) foram submetidos à colonoscopia no nosso serviço. A idade média destes pacientes foi de 50,1±10,6 anos, significativamente maior em relação ao grupo que não realizou o exame (45,8±12,4 anos, p=0,04). O exame foi realizado em 68% dos pacientes com idade superior a 50 anos.

Sesenta e dois por cento dos pacientes com subtipo SII-D, foram submetidos à colonoscopia com realização de biópsias seriadas, para a investigação de colite microscópica.

O exame foi normal em 48 (76,2%) dos pacientes. Os demais achados foram: pólipos não adenomatosos em sete (11,1%), divertículos em seis (9,5%) e em apenas dois (3,2%) pacientes foram diagnosticados pólipos adenomatosos. Nenhum caso de colite microscópica foi diagnosticado.

4.1.3 IMC

A tabela 4 mostra os valores médios do IMC no grupo total de pacientes estudados e nos três subtipos. A média dos valores do IMC nos pacientes com SII foi de 26,9 ± 5,4 kg/m². Na análise individual, 31,7% dos pacientes apresentavam sobrepeso e 29,4% eram obesos. Dois pacientes estavam abaixo do peso, ambos com SII-C (figura 3).

Tabela 4. Valores do IMC nos pacientes com SII. Comparação entre os subtipos.

	Todos n=113	SII-D n=52	SII-C n=36	SII-M n=25	p
IMC (kg/m²)	26,9 ± 5,4	26,4± 4,5	25,8± 5,6	29,4± 5	0,05

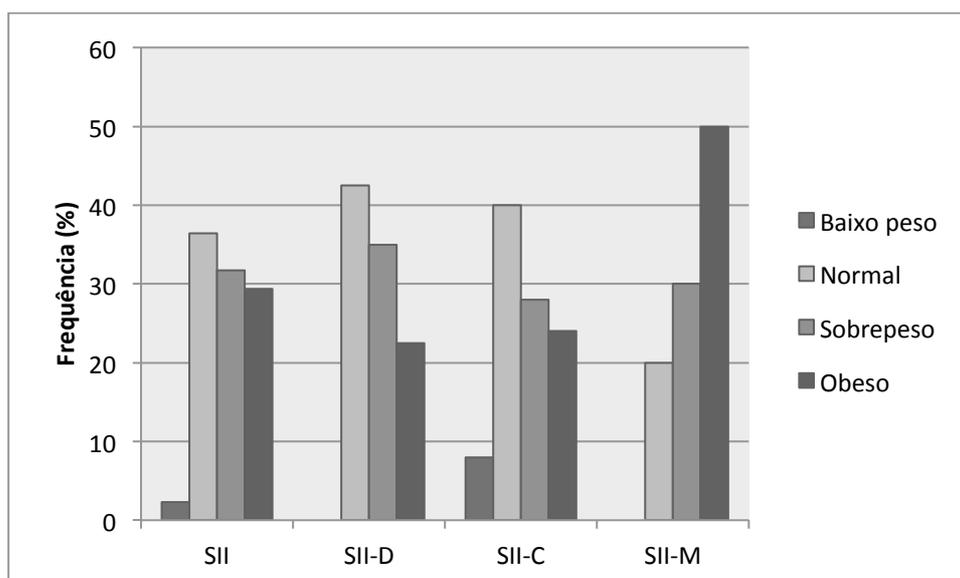


Figura 3. Caracterização do IMC, de acordo com a classificação da SII.

4.1.4 Comparação entre os subtipos

Na análise de regressão logística, os valores do IMC foram significativamente maiores no subtipo SII-M, em comparação com os subtipos SII-C e SII-D (tabela 5). Não foi encontrada diferença significativa entre os pacientes dos subtipos SII-D e SII-C.

Tabela 5. Comparações dos valores do IMC entre os subtipos da SII, de acordo com a análise de regressão logística.

Variáveis	Comparações	Odds ratio (95%IC)	p
IMC	SII-M x SII-C	1,2 (1,1-1,3)	0,02*
	SII-M x SII-D	1,1 (1,1-1,3)	0,03*

p<0,05

4.2 COMORBIDADES CLÍNICAS

As frequências das comorbidades gastrintestinais (DRGE e DF) e extraintestinais (fibromialgia e cefaleia) observadas no grupo total e nos diferentes subgrupos estão expostas na tabela 6.

4.2.1 DRGE

A associação com DRGE foi observada em 74 pacientes com SII (65,5%). De acordo com a avaliação endoscópica, 79,7% desses pacientes não apresentavam esofagite erosiva, e foram classificados como portadores de DRNE.

4.2.2 Dispepsia Funcional

Observou-se sobreposição entre SII e DF em 55 pacientes (48,7%). A plenitude gástrica pós-prandial foi o sintoma mais frequente, informado por 78% dos pacientes com DF.

4.2.3 Cefaleia e Fibromialgia

A cefaleia crônica foi reportada por 40,7% dos pacientes com SII enquanto 22,1% dos pacientes receberam o diagnóstico de fibromialgia.

Tabela 6. Comorbidades da SII. Comparação entre os subtipos.

Comorbidades	Todos n=113	SII-D n=52	SII-C n=36	SII-M n=25	p
DRGE n(%)	74 (65,5)	27 (52)	25 (69,4)	22 (88)	0,01*
DRNE em relação à DRGE	59 (79,7)	19 (70,3)	19 (76)	19 (86)	0,41
Dispepsia Funcional	55 (48,7)	25 (48,1)	16 (44,4)	14 (56)	0,67
Cefaleia	46 (40,7)	20 (38,4)	14 (39)	12 (48)	0,70
Fibromialgia	25 (22,1)	10 (19)	6 (16,6)	9 (36)	0,16

p<0,05

4.2.4 Associação das comorbidades

A associação entre DRGE e DF foi observada em 34% dos pacientes, enquanto a associação das quatro comorbidades (DRGE, DF, fibromialgia e cefaleia) foi encontrada em 10 (8,8%) pacientes.

4.2.5 Comparação entre os subtipos

Não houve diferença estatística entre os três subtipos com relação à frequência de diagnósticos associados de DF e fibromialgia, nem na frequência de cefaleia. Entretanto a associação com DRGE foi significativamente mais frequente no subgrupo SII-M. Pela análise de regressão logística o *odds ratio* para a presença de DRGE nos pacientes do subgrupo SII-M em relação ao subtipo SII-D foi de 6,7 (tabela 7). Não houve diferença entre os três subgrupos na proporção de pacientes com DRNE.

Tabela 7. Análise de regressão logística mostrando associação entre DRGE e SII-M.

Variáveis	Comparações	Odds ratio (95% IC)	p
Associação com DRGE	SII-M x SII-D	6,7 (1,8-25,5)	0,004*

*p<0,05

4.3 COMORBIDADES PSICOLÓGICOS: ANSIEDADE E DEPRESSÃO

A escala HAD foi aplicada em 90 pacientes com SII. Ao todo, 83,3% dos pacientes com SII apresentaram ansiedade e/ ou depressão.

De acordo com a pontuação na escala HAD, 47 (52,2%) apresentavam ansiedade associada à depressão, 23 (25,5%) ansiedade e 5 (5,5%) depressão. A tabela 8 mostra as médias das pontuações para ansiedade e depressão e a frequência da ansiedade e/ou depressão para cada subgrupo.

Tabela 8. Ansiedade e depressão nos pacientes com SII, de acordo com os escores na escala HAD (n=90). Comparação entre os subtipos.

Variáveis	Todos n=90	SII-D n= 42	SII-C n = 28	SII-M n = 20	p
Pontuação para ansiedade	11,9±4,8	11,9±4,9	10,5±5,2	13,8±2,9	0,02*
Pontuação para depressão	9,4±4,8	9,4±4,6	8,2±5,4	11,2±4,0	0,12
Ansiedade e/ou depressão	75 (83,3%)	37 (88,1%)	18 (64,3%)	20 (100%)	0,006

*p<0,05 (análise multivariada)

4.3.1 Associação da ansiedade e depressão com as comorbidades clínicas

A tabela 9 mostra que não houve diferenças significativas nos escores de ansiedade e depressão entre os pacientes com e sem comorbidades clínicas (DRGE, DF, cefaleia e fibromialgia). Também não houve diferença entre os pacientes com as quatro comorbidades em relação ao resto do grupo.

Tabela 9. Comparação dos escores de ansiedade e depressão entre os pacientes com SII com ou sem comorbidades clínicas.

Comorbidades clínicas	Escore de Ansiedade		Escore de Depressão	
DRGE				
<i>sim</i>	11,5±4,8	p=0,46	9,0±4,8	p=0,43
<i>não</i>	12,5±4,5		10,0±4,7	
Dispepsia Funcional				
<i>sim</i>	11,3±4,9	p=0,23	9,9±5,4	p=0,32
<i>não</i>	12,5±4,5		8,9±4,1	
Cefaleia				
<i>sim</i>	10,6±5,3	p=0,06	8,6±5,1	p=0,18
<i>não</i>	12,8±4,1		10,0±4,5	
Fibromialgia				
<i>sim</i>	12,2±4,9	p=0,57	9,5±4,3	p=0,91
<i>não</i>	11,8±4,7		9,3±4,9	
Associação de quatro comorbidades				
<i>sim</i>	10,0±5,9	p=0,33	8,5±4,8	p=0,55
<i>não</i>	12,0±4,6		9,5±4,8	

4.3.2 Comparação entre os subtipos

A comparação entre os subtipos da SII mostrou que os pacientes com SII-M apresentaram maior pontuação na subescala de ansiedade (OR: 1,2; 95%IC: 1,1-1,4) em relação ao subtipo SII-C (tabela 10).

Tabela 10. Análise de regressão logística mostrando associação entre ansiedade e SII-M.

Variáveis	Comparação	Odds ratio (95% IC)	p
Escore de ansiedade	SII-M x SII-C	1,2 (1,1-1,4)	0,02*

*p<0,05

4.4 TEMPO DE TRÂNSITO OROCECAL (TTOC)

4.4.1 Grupo-controle

A média do valor do TTOC no grupo controle foi de 64 ± 40 minutos, com mediana de 50 min (30-105). Considerando o intervalo de normalidade do teste como 95% do intervalo de confiança (95%IC:47-80 minutos), TTOC acima de 80 minutos foi considerado como prolongado. Não houve diferenças nos valores do TTOC entre o sexo feminino e masculino ($p=0,27$), mas houve correlação significativa entre TTOC e idade ($r=0,65$; $p=0,0004$).

4.4.2 Pacientes com SII

Dos 93 pacientes que realizaram o TTOC, três (duas mulheres e um homem) não apresentaram aumento do hidrogênio expirado acima do nível basal após a ingestão de lactulose, e foram, portanto, excluídos da análise dos dados. Assim, foram avaliados os dados do TTOC de 90 pacientes (75 mulheres, 15 homens; idade: $49,6 \pm 11$ anos).

A média do valor do TTOC nos pacientes com SII foi de 77 ± 36 minutos, com mediana de 70 (95%IC: 30-210). Houve correlação significativa entre os valores do TTOC com a idade ($r=0,24$; $p=0,02$), semelhante ao encontrado no grupo controle.

Não foram observadas diferenças significativas do TTOC entre homens e mulheres ($p>0,05$).

4.4.3 Comparação entre os subgrupos

Não houve diferenças entre os três subgrupos nos valores do TTOC (SII-C: 71 ± 40 min; SII-D: 81 ± 37 min e SII-M: 79 ± 29 min; $p=0,52$).

4.4.4 Comparação entre pacientes com SII e Controles

Os valores do TTOC foram significativamente maiores nos pacientes com SII em relação ao grupo controle ($p=0,03$). Na figura 4 estão representados os valores individuais do grupo controle e dos pacientes com SII. A análise individual demonstrou que 26 pacientes (28,9%) apresentaram TTOC prolongado (>80 minutos).

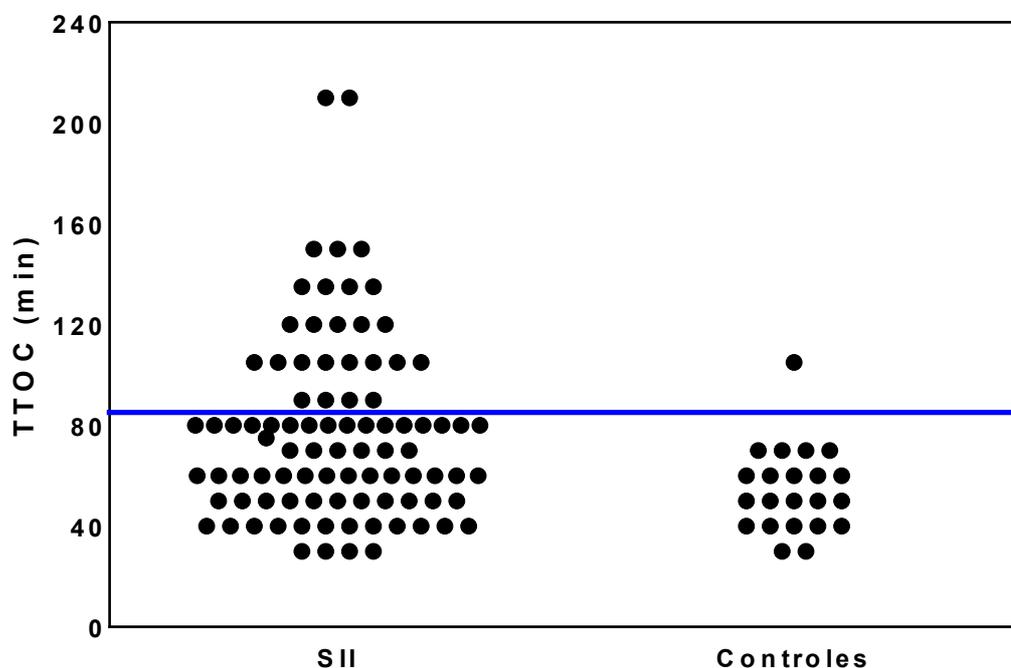


Figura 4 Representação dos valores individuais do TTOC do grupo controle e dos pacientes com SII.

A figura 5 mostra os resultados do teste do H₂ expirado com lactulose em dois pacientes, um com TTOC normal e outro com TTOC prolongado.

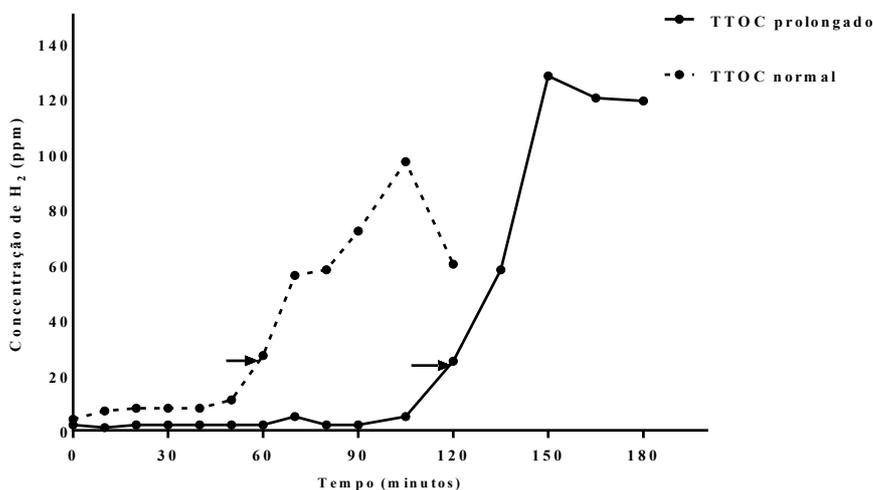


Figura 5 Exemplos de curvas relacionando a concentração de H₂ vs tempo obtidas durante o teste do H₂ expirado com lactulose em dois pacientes com SII, um com TTOC normal (60 minutos) e outro com TTOC prolongado (120 minutos).

4.4.5 Comparação entre pacientes com TTOC prolongado ou com TTOC ≤ 80 minutos

As comparações entre os grupos com TTOC prolongado e TTOC ≤ 80 minutos estão representadas na tabela 11. Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à duração e frequência de sintomas intestinais. Os dois grupos também foram similares em relação aos valores de IMC. Além disso não houve correlação entre os valores de TTOC e os escores para ansiedade ($p=0,61$) ou depressão ($p=0,66$).

Tabela 11. Comparação dos dados clínicos e demográficos entre pacientes com SII com TTOC prolongado e aqueles com TTOC ≤ 80 minutos (n=90).

Variáveis	Todos	TTOC prolongado (>80 min)	TTOC (≤ 80 min)	p
n (%)	90 (100%)	26 (28,9%)	64 (71,1%)	
TTOC (min) mediana (variação)	77 \pm 36 70 (30-210)	123 \pm 31 120 (90-210)	59 \pm 16 60 (30-80)	0,0001*
Idade (anos)	50 \pm 11	53 \pm 11	48 \pm 11	0,07
Sexo (n %)				
Feminino	76 (84,4%)	21 (80,8%)	55 (86%)	0,54
Masculino	14 (15,6%)	5 (19,2%)	9 (14,1%)	
Duração dos sintomas (anos)	9,6 \pm 8,9	10,4 \pm 6,8	9,3 \pm 9,6	0,07
Dor abdominal	90 (100%)	26 (100%)	64 (100%)	1,00
Distensão abdominal	67 (74,4%)	18 (69,2%)	49 (76,6%)	0,47
Flatulência	43 (47,8%)	11 (42,3%)	32 (50%)	0,51
Borborigmo	20 (22,2%)	4 (15,4%)	16 (25%)	0,40
IMC (kg/m²)	26,8 \pm 5,8	25,5 \pm 7,5	27,2 \pm 5	0,47
Escore para ansiedade	12 \pm 4,7	11,4 \pm 5,1	12,3 \pm 4,6	0,53
Escore para depressão	9,6 \pm 4,6	9,6 \pm 5,1	9,6 \pm 4,4	0,85

*p<0,05

4.5 SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO

4.5.1 Grupo-controle

Nenhum dos voluntários apresentou aumento dos valores do H₂ acima de 12 ppm em relação ao valor basal durante o teste do H₂ expirado com glicose.

4.5.2 Pacientes com SII

O teste do H₂ expirado com glicose foi realizado em 84 pacientes com SII. O teste foi positivo para SCB em 13 (15,5%). As comparações entre os pacientes com e sem SCB estão representadas na tabela 12. Para a análise dos dados, consideramos que para o grupo SII-M seria considerado o hábito intestinal (constipação ou diarreia) relatado no momento da realização do teste.

Pode-se observar que houve uma associação significativa entre SCB e a presença de diarreia: 76,9% dos pacientes com SCB queixaram-se de diarreia (SII-D:9, SII-M:1), enquanto este sintoma foi referido por 42,2% dos pacientes sem SCB ($p=0,03$). Nenhum paciente (com ou sem SCB) apresentava esteatorreia na pesquisa de gordura fecal.

Não houve diferenças significativas ($p>0,05$) entre os pacientes que apresentavam ou não SCB em relação à idade, sexo, sintomas de distensão e flatulência, presença de ansiedade e depressão ou uso de IBPs.

De forma similar, os valores do IMC não diferiram significativamente entre os pacientes com SBC ou sem essa alteração. De acordo com o IMC, os pacientes com SCB foram classificados como portadores de: normal (30%), sobrepeso (30%) e obesidade (40%).

4.5.3 Relação entre TTOC e SCB

Os valores do TTOC foram significativamente maiores nos pacientes com SCB ($102\pm 48,4$ min) em comparação com aqueles sem SCB ($71,7\pm 32,5$ min; $p=0,01$). Pela análise multivariada, o *odds ratio* para TTOC prolongado em pacientes com SCB foi de 5,9 (95% IC: 1,7-20,1; $p=0,005$).

Tabela 12. Características clínicas e TTOC dos pacientes com SII, de acordo com a presença ou ausência de SCB (n=84).

Variáveis	SCB-positivo n=13	SCB-negativo n=71	p
Idade (anos)	52±16	49±10	0,24
Sexo: feminino n (%)	10 (76,9%)	61 (85,9%)	0,41
Duração sintomas (anos)	8,6±6,8	9,8±9,4	0,38
Distensão abdominal	12 (92,1%)	51 (72%)	0,16
Flatulência	7 (54%)	34 (48%)	0,76
Diarreia	10 (76,9%)	30 (42,2%)	0,03*
Uso de IBP	5 (38,5%)	21 (29,6%)	0,49
Ansiedade e/ou depressão	10 (77%)	56 (79%)	1,0
IMC	23,8±9,2	27,2±5,2	0,17
TTOC (min)	102±48,4	71,7±32,5	0,01*

* p<0,05

4.6 MÁ ABSORÇÃO DE LACTOSE

4.6.1 Aspectos clínicos

A pesquisa da MAL foi realizada em 110 pacientes com SII. De acordo com os resultados do teste do H₂ expirado com lactose, 78 (71%) apresentaram MAL e 32 (29%) foram classificados como absorvedores de lactose.

Não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes com e sem MAL com relação ao sexo, idade, duração dos sintomas e IMC (Tabela 13).

Tabela 13. Comparação de parâmetros clínicos entre pacientes com MAL e pacientes absorvedores de lactose .

	Sem MAL n=32	MAL n=78	p
Sexo feminino n(%)	27 (84,3)	64 (82,1)	0,76
Idade (média ± DP)	47,6 ± 11,6	48,4 ± 11,7	0,33
Mediana (variação)	48,5 (24-76)	49,5 (19-81)	
Duração dos sintomas (anos)	10 ± 10	8,3 ± 7,2	0,99
Mediana (variação)	6,5 (0,25-40)	6,0 (0,4-40)	
IMC (kg/m²)	26,7±4,1	26,7±6,4	0,47

4.6.2 Comparação entre os subtipos

A frequência da MAL foi similar nos subtipos SII-D e SII-C, mas significativamente menor nos pacientes SII-M (tabela 14).

Tabela 14. Frequência da MAL nos subtipos da SII.

Subtipos da SII	MAL	p
SII-D	37 (47.4%)	0,03*
SII-C	29 (37.2%)	
SII-M	12 (15.4%)	

*p<0,05

4.6.3 Área sob a curva da concentração de H2 vs tempo

Para cada teste do H2 expirado com lactose foi calculada a ASC da concentração de H2 (ppm) vs tempo, representando a excreção total de hidrogênio. Como esperado, os valores da ASC foram significativamente maiores nos pacientes com MAL do que nos absorvedores (Tabela 15).

Tabela 15. Área sob a curva da concentração de H2 vs tempo durante o teste do H2 expirado com lactose nos pacientes com SII com e sem MAL.

	Absorvedores n=32	MAL n=78	p
ASC-H2vs tempo	768±430	8622±6286	<0,0001*

*p<0,05

O valor preditivo da ASC-H2 vs tempo para o diagnóstico de MAL foi calculado pela curva ROC, que mostrou um valor de 0,981. Isso significa que a ASC-H2 vs tempo é um excelente parâmetro para o diagnóstico de MAL, com ponto de corte de 1856,5 (sensibilidade=92,3%; especificidade=100; 95%IC:0,95-1,0; p=0,0001).

4.6.4 Sintomas de intolerância após sobrecarga de lactose durante o teste do H2 expirado com lactose

Entre os pacientes com MAL, 94,9% apresentaram sintomas de intolerância após a sobrecarga com lactose, comparados a 78% dos pacientes absorvedores (p=0,013), conforme mostra a tabela 16.

Tabela 16. Sintomas reportados durante o teste do H2 expirado com lactose. Comparação entre os pacientes com e sem MAL.

	Absorvedores n=32	MAL n=78
Sem sintomas	7 (21,9%)	4 (5,1%)
Com sintomas	25 (78%)	74 (94,9%)*

*p=0,013

Todos os escores de sintomas (total, evacuações, dor abdominal e distensão) foram significativamente maiores nos pacientes com MAL do que nos absorvedores (tabela 17).

Tabela 17. Comparação dos escores total e para cada sintoma de intolerância entre os pacientes absorvedores e aqueles com MAL, após sobrecarga de lactose.

	Absorvedores n=32	MAL n=78	p
Escore total	3,78±3,71	7,8±3,74	<0,0001*
Escore de distensão	1,34±1,24	2,07±1,01	0,002*
Escore de dor	0,87±1,15	1,87±1,12	<0,0001*
Escore de evacuação/diarreia	1,56±2,36	3,9±2,5	<0,0001*

*p<0,05

Pela análise multivariada, a ASC-H2 vs tempo e os escores dos sintomas de intolerância (total e de cada sintoma) foram fatores preditivos para o diagnóstico de MAL (Tabela 18).

Tabela 18. Análise multivariada mostrando os fatores independentes para o diagnóstico da MAL.

	OR (95% IC)	p
ASC-H2 vs tempo	1,003 (1,001-1,005)	0,0004*
Diarreia	1,409 (1,185-1,676)	0,0001*
Dor	2,106 (1,421-3,119)	0,0002*
Distensão	1,793 (1,225-2,625)	0,0027*
Escore total	1,300 (1,153-1,466)	<0,0001*

*p<0,05

A curva ROC para o escore total dos sintomas foi de 0,77 (95%IC:0,68-0,87; $p < 0,0001$), mostrando que esse parâmetro tem um valor preditivo aceitável para o diagnóstico da MAL, com sensibilidade de 65,4% e especificidade de 78,1%. O ponto de corte foi de 6,5.

4.6.5 Correlação dos escores dos sintomas com os valores da ASC-H2 vs tempo e com a pontuação para ansiedade e depressão.

Pacientes com MAL

Houve correlação significativa entre os escores dos sintomas (total, distensão abdominal, diarreia e dor abdominal) e os valores da ASC-H2 vs tempo, indicando que nos pacientes com MAL os sintomas estavam relacionados com a produção de hidrogênio nos cólons (tabela 19). Por outro lado, não houve correlação ($p > 0,05$) entre nenhum dos escores de sintomas com a pontuação para ansiedade ou depressão na escala HAD .

Tabela 19. Valores de p obtidos da correlação entre os escores de sintomas e a ASC-H2 vs tempo nos pacientes com SII sem e com MAL.

	Escore total	Escore evacuação/diarreia	Escore dor	Escore distensão
sem MAL	0,77	0,67	0,74	0,92
MAL	<0,0001*	0,0124*	0,0089*	<0,0001*

* $p < 0,05$

Pacientes absorvedores de lactose

Ao contrário do observado entre os pacientes com MAL, os escores dos sintomas induzidos pela ingestão de lactose nos pacientes absorvedores não estavam correlacionados com a ASC-H2 vs tempo, e portanto, com a produção de hidrogênio durante o período do teste.

Por outro lado, houve uma correlação significativa entre o escore total de sintomas ($p = 0,01$) e o escore de distensão ($p = 0,02$) com a pontuação para ansiedade (tabela 20).

Tabela 20. Valores de p obtidos da correlação entre os escores dos sintomas e os escores de ansiedade na escala HAD nos pacientes com SII sem e com MAL.

	Escore Total de sintomas	Escore diarreia	Escore dor	Escore distensão
sem MAL	0,01*	0,20	0,15	0,02*
MAL	0,30	0,24	0,73	0,83

$p < 0,05$

4.6.6 Sintomas autorreferidos com a ingestão de lactose

Oitenta pacientes responderam ao questionário sobre os sintomas decorrentes da ingestão de leite e derivados. Destes, 91,2% relataram a associação de algum sintoma gastrointestinal com a ingestão desses alimentos. A tabela 21 mostra os principais sintomas relatados pelos pacientes com e sem MAL. Observa-se que o sintoma relatado com maior frequência pelos pacientes de ambos os grupos foi a distensão abdominal. A frequência dos sintomas gastrointestinais atribuídos à ingestão de lactose foi similar nos dois grupos, com exceção da diarreia, relatada por um número significativamente maior de pacientes com MAL (Tabela 21 e Figura 6).

Na análise de regressão logística o sintoma referido de diarreia foi o único preditivo de MAL (OR:4,6; 95%IC:1,55-13,97; $p=0,0059$). A sensibilidade foi de 66,6% e especificidade de 70%, com VPP=86,9 e VPN =41,1.

Tabela 21. Sintomas autorreferidos com a ingestão de leite e derivados nos pacientes com SII com e sem MAL.

Sintomas	sem MAL n=20	MAL n=60	p
Pirose	10 (50%)	26 (43,3%)	0,60
Dor abdominal	14 (70%)	45 (75%)	0,65
Diarreia	6 (30%)	40 (66,7%)	0,005*
Distensão abdominal	16 (80%)	52 (86,7%)	0,48
Plenitude gástrica	13 (65%)	46 (76,7%)	0,30
Dor epigástrica	7 (35%)	31 (51,7%)	0,19

*p<0,005

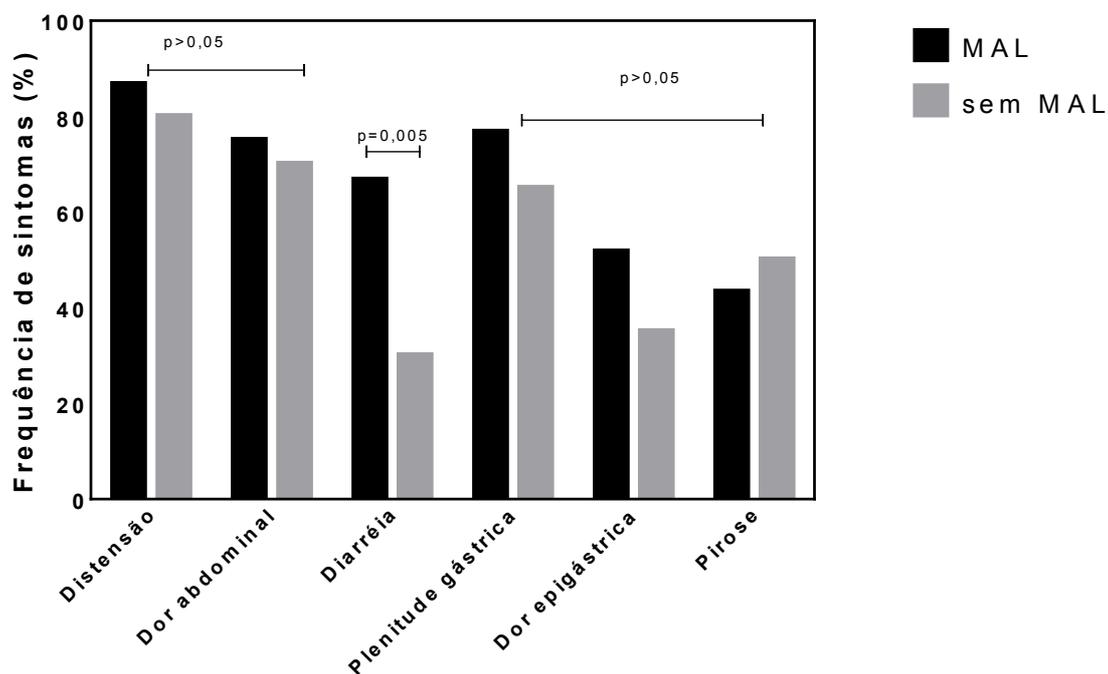


Figura 6 Frequência dos sintomas gastrointestinais atribuídos pelos pacientes à ingestão de lactose. Comparação entre os grupos com e sem MAL.

4.6.7 Consumo de leite e derivados

O consumo eventual de leite e derivados foi citado pela maior parte dos pacientes, não diferindo ($p=0,63$) entre aqueles com (61,5%) e sem MAL (68,7%). No entanto, o consumo frequente (acima de 3 vezes por semana) foi significativamente menor no grupo com MAL (Tabela 22).

Tabela 22. Consumo de leite e derivados nos pacientes sem ou com MAL.

Consumo de leite e derivados	sem MAL n=32	MAL n=78	p
Sim	22 (68,7%)	48 (61,5%)	0,63
Frequente (> 3x/ semana)	17 (53,1%)	27(34,6%)	0,04*

* $p<0,05$

4.6.8 Influência do TTOC e da presença de SCB no diagnóstico da MAL

Não houve diferenças significativas nos valores do TTOC e na frequência de SCB entre pacientes com e sem MAL, indicando que esses dois fatores não influenciaram a positividade do teste respiratório (Tabela 23).

Tabela 23. Valores do TTOC (média \pm DP) e frequência de SCB nos pacientes sem e com MAL.

	sem MAL n=32	MAL n=78	p
TTOC (min)	85 \pm 41	75 \pm 35	0,15
SCB*	3 (12%)	10 (15%)	0,25

*n=89 pacientes (24 absorvedores e 65 com MAL).

4.6.9 MAL x Ansiedade e depressão

Não foi observada diferença estatisticamente significativa nos escores de ansiedade e depressão entre os absorvedores e os pacientes com MAL (tabela 24).

Tabela 24. Média dos escores para ansiedade e depressão entre os absorvedores e pacientes com MAL.

	Absorvedores n=32	MAL n=78	p
Escore de ansiedade	12±4,4	11,9±4,8	0,49
Escore de depressão	8,9±5,1	9,7±4,6	0,21

4.7 Doença Celíaca

Na presente casuística nenhum paciente com SII teve o diagnóstico de doença celíaca.

4.7.1 Dosagem do anticorpo anti-transglutaminase IgA

Todos os pacientes apresentaram níveis normais do anti-tTG IgA.

4.7.2 Endoscopia Digestiva alta

Todos os pacientes apresentaram mucosa duodenal preservada, tanto com a técnica convencional como com o emprego do *FICE* e da magnificação, realizado em 85 pacientes (Figura 7).

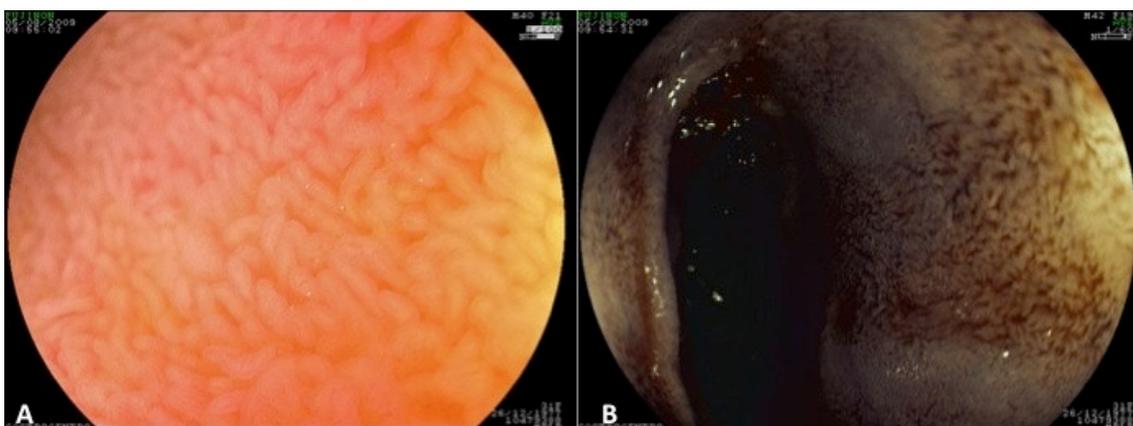


Figura 7. Imagem endoscópica da região pós bulbar, mostrando padrão vilositário preservado. A: Magnificação. B: Emprego do FICE.

4.7.3 Histologia

A análise histológica das biópsias do duodeno não demonstrou nenhum caso de DC em nossa casuística, de acordo com os critérios de Marsh-Oberhuber (104).

4.7.4 Contagem dos linfócitos intra-epiteliais

A contagem de LIE foi efetuada nas biópsias duodenais de 85 pacientes. Nenhum dos pacientes avaliados apresentou número de LIE maior que 25 por 100 enterócitos. A média±desvio padrão foi de 12,2±5,8.

Relação com a infecção pelo *H. pylori*

A pesquisa do *H. pylori* foi positiva em 45,8% dos pacientes em que foi realizada a contagem dos LIE. Não houve diferença significativa na contagem de LIE entre pacientes com ou sem infecção pelo *H. Pylori* (tabela 25).

Tabela 25. Contagem dos linfócitos intra-epiteliais na mucosa duodenal. Comparação entre os grupos com e sem infecção pelo *H. pylori*.

<i>H. pylori</i>	Hp positivo n=39	Hp negativo n=46	p
LIE	12,2 ± 5,2	11,9 ± 6,2	0,47

Comparação entre os subtipos da SII.

Não houve diferenças na contagem dos LIE, comparando-se os subtipos da SII (tabela 26).

Tabela 26. Contagem dos LIE, de acordo com os subtipos da SII.

Subtipo SII	SII-D n=37	SII-C n=27	SII-M n=21	p
LIE	11,9±5,4	11,4±6,5	14,0±5,1	0,14

4.7.5 Sintomas gastrintestinais autorreferidos com a ingestão de alimentos contendo glúten.

Dos 65 pacientes que responderam ao questionário alimentar, 78,4% (n=51) correlacionaram sintomas gastrintestinais com a ingestão de alimentos contendo glúten. Apesar disso, 89,2% (n=58) consumiam frequentemente estes alimentos, principalmente pães, biscoitos e massas. O pão, em particular, era consumido diariamente por 72,6% dos pacientes.

Dentre os sintomas relatados, os mais frequentes foram os sintomas intestinais (73,8%) e sintomas dispépticos (72,3%). Os sintomas intestinais mais citados foram a sensação de distensão abdominal e a flatulência (tabela 27)

Tabela 27. Frequência dos sintomas atribuídos pelos pacientes à ingestão de alimentos contendo glúten (n=65).

	n	%
Sintomas com ingestão de alimentos contendo glúten	51	78,4
Consumo frequente (>3x/semana)	58	89,2
Sintomas Esofágicos		
Pirose	25	38,4
Sintomas Dispépticos	47	72,3
Dor epigástrica	30	46,1
Plenitude gástrica pós-prandial	44	67,7
Sintomas Intestinais	48	73,8
Dor abdominal	32	49,2
Diarreia	21	32,3
Distensão	48	73,8
Flatulência	39	60

Relação com os valores do IMC

Não foi observada diferença estatisticamente significativa nos valores do IMC entre os pacientes que referiam sintomas ou não após a ingestão de alimentos contendo glúten (tabela 28).

Tabela 28. Comparação dos valores do IMC entre os grupos com e sem sintomas intestinais relacionados à ingestão de alimentos com glúten.

Sintomas com a ingestão do glúten	Sim n=51	Não n=14	p
IMC	27,5±4,8	26,3±6,1	0,50

Relação com ansiedade e depressão

As pontuações nos escores de ansiedade e depressão foram semelhantes entre os pacientes com e sem sintomas desencadeados pela ingestão de alimentos contendo glúten (tabela 29).

Tabela 29. Comparação dos escores de ansiedade e depressão na escala HAD, entre os pacientes com e sem sintomas desencadeados com a ingestão de glúten.

Sintomas com a ingestão do glúten	Sim n=51	Não n=14	p
Escore de ansiedade	12,5±4,6	10,4±5,3	0,16
Escore de depressão	9,8±4,4	9,0±5,5	0,68

Relação com a contagem dos linfócitos intra-epiteliais

Cinquenta e seis pacientes submetidos a biópsias duodenais responderam ao questionário alimentar. Não foram observadas diferenças na contagem dos LIE entre os pacientes que associavam seus sintomas à ingestão de alimentos com glúten comparados aos pacientes sem história de intolerância (tabela 30).

Tabela 30. Contagem dos linfócitos intra-epiteliais (LIE), de acordo com os sintomas intestinais associados à ingestão de alimentos com glúten.

	Sim	Não	p
Sintomas Intestinais	12,2±4,9	10,7±6,3	0,23
Diarreia	11,2±3,5	12,0±5,8	0,89
Dor abdominal	12,1±5,1	11,5±5,4	0,73
Distensão	12,2±4,9	10,7±6,3	0,23
Flatulência	11,9±4,4	11,6±6,3	0,54

5. DISCUSSÃO

5.1 Características Clínicas

O grupo estudado de pacientes com o diagnóstico de SII baseado nos Critérios de Roma III caracterizou-se pelo predomínio do sexo feminino (83,2%, proporção de 4,9 mulheres para 1 homem). Esse dado é similar ao observado em países ocidentais, em que essa proporção varia de 2:1 a 4:1 (130). Apesar de alguns estudos demonstrarem que os hormônios ovarianos poderiam influenciar a motilidade e a permeabilidade intestinal, além da hipersensibilidade visceral, até o momento não existem evidências consistentes na literatura a respeito da influência dos fatores hormonais na manifestação clínica da SII (131). Assim, acredita-se que esse predomínio feminino possa estar associado ao comportamento de maior procura por atendimento médico observado entre as mulheres (7). É interessante notar que em países como Índia, China e Coreia existe um predomínio de pacientes com SII do sexo masculino, o que poderia estar relacionado ao acesso diferenciado dos homens aos serviços de saúde (132).

Outra característica dos pacientes do estudo foi o longo período de sintomas ($9,1 \pm 8,7$ anos) antes da consulta no ambulatório da especialidade. Em uma revisão recente da literatura, Burbige (133) observou que a maior parte dos clínicos gerais, e mesmo dos gastroenterologistas, não se sentem seguros para fazer um diagnóstico positivo, baseado apenas em critérios clínicos e sem solicitação de exames complementares, como deveria ser o caso da SII. Em consequência, no momento do diagnóstico da SII, mais de 40% dos pacientes já apresentavam sintomas há pelo menos cinco anos, período em que foram submetidos a inúmeros exames diagnósticos e tratamentos insatisfatórios. Uma pesquisa com médicos europeus publicada em 2015 confirmou que para a maior parte, o objetivo principal no manejo desses pacientes era a exclusão de doenças orgânicas, enquanto que o tratamento dos sintomas teve uma importância secundária (134).

Os autores estimam que 25% das colonoscopias realizadas em pacientes com menos de 50 anos são indicadas para a avaliação de sintomas da SII. Em nosso meio parece haver uma abordagem diagnóstica similar, ou seja, de exclusão de doenças orgânicas, o que pode ser evidenciado pelo grande número de pacientes avaliados por colonoscopia na presente casuística.

Todos os pacientes relataram dor abdominal, que melhorava com a evacuação na maior parte dos casos. As principais características da dor foram: dor do tipo cólica, diária, sem horário preferencial, com localização difusa e que piorava com o estresse e com a alimentação. Esses achados foram semelhantes aos descritos na reunião do Consenso Nacional de SII, realizado no ano de 1999 (135). Através de um inquérito nacional com 4.872 gastroenterologistas, 16.529 generalistas e 552 coloproctologistas de todo país, foi traçado um perfil clínico dos pacientes brasileiros com SII. Foram avaliados os dados de 2.249 pacientes, a idade média foi de 44,2 anos, com predomínio no sexo feminino (58,6%), 95% apresentavam queixa de dor abdominal, sendo difusa em 47,2%, com piora após as refeições em 55% e melhora após as evacuações em 71%.

Ao contrário dos achados de Bouchoucha et al. (136), que caracterizaram locais específicos para a dor nos pacientes dos subtipos SII-C e SII-M, em nossa casuística a maior parte dos pacientes descreveu a dor como difusa, e aproximadamente 20% em abdome inferior. Neste último caso, é importante destacar o diagnóstico diferencial com a dor pélvica crônica (DPC). Lessa et al. (10) reportaram prevalência da SII de 19,5% nas pacientes brasileiras com diagnóstico de DPC.

A dor noturna foi rara, condizente com achados prévios em doenças funcionais gastrintestinais (137).

Uma das limitações do nosso estudo foi o fato de não termos avaliado a intensidade da dor em nossos pacientes. Heitkemper et al. (15) demonstraram que a intensidade da dor e do desconforto abdominal teve mais impacto na qualidade de vida do que a alteração do hábito intestinal nas pacientes com SII do sexo feminino. Baseados nestes achados, os autores sugerem que a caracterização dos pacientes com SII não seja baseada apenas no hábito intestinal, mas que também inclua a avaliação da intensidade da dor abdominal.

O sintoma de distensão abdominal (referida como “inchaço” ou “estufamento”) foi relatado pela maior parte (76,1%) dos pacientes com SII, confirmando que este é um sintoma que reforça o diagnóstico de SII, e que deve ser levado em conta na abordagem terapêutica desses pacientes.

No presente estudo observou-se que o subtipo mais frequente foi a SII-D (46%), seguido pela SII-C (32%) e SII-M (22%). A distribuição dos subtipos da SII é variável nos diferentes estudos, e parece ser influenciada pela população estudada,

localização geográfica e o critério para classificar cada subtipo (138). A SII-M foi o subtipo mais comum em estudo populacional recente realizado no Reino Unido (12) e nos Estados Unidos (11), assim como no inquérito brasileiro citado anteriormente, em que o hábito intestinal mais frequente foi diarreia associada à constipação (40,7%), seguida da diarreia (presente em 36,6% dos pacientes) (135). Já a SII-C foi o subtipo mais frequente entre adultos iranianos (13), enquanto que a SII-D foi predominante em hospitais terciários da China (140).

A maior frequência de SII-D em nossa casuística pode ser devida a um viés de amostra, uma vez que nosso ambulatório é um centro de referência terciário. É provável que os clínicos gerais se sintam mais confiantes no manejo de pacientes com SII-C, já que a abordagem dos pacientes do subtipo SII-D pode demandar uma investigação mais complexa. Assim, encaminham esses pacientes para os serviços especializados. Lin et al. (12) avaliaram pacientes encaminhados do serviço primário com diagnóstico de SII, de acordo com os critérios de Roma II. Após investigação adicional, nos indivíduos com SII-D foi feito diagnóstico alternativo de outra patologia em 22% dos casos (as mais frequentes foram insuficiência pancreática em 8% e doença celíaca em 5%), enquanto no grupo SII-C não houve nenhum outro diagnóstico alternativo.

5.2 Comorbidades

Os pacientes com SII do presente estudo apresentaram uma grande frequência de comorbidades somáticas e psicológicas, confirmando os dados da literatura (141). Foi demonstrado que a presença de comorbidades tem impacto direto na qualidade de vida dos pacientes com SII (142) o que indica a importância de investigar e tratar adequadamente as doenças associadas a essa síndrome.

DRGE e DF

A sobreposição entre SII, DRGE e DF foi observada em 34% dos nossos pacientes. A associação entre diferentes doenças funcionais já foi descrita em estudos prévios, e sugere que haja uma base fisiopatológica comum entre elas (82).

A prevalência dos sintomas da DRGE foi de 65,5% na nossa casuística. A SII e a DRGE são as duas patologias mais prevalentes nos consultórios dos gastroenterologistas (5) e a sobreposição dos sintomas entre elas foi reportada por

diversos autores (71). Há evidências de que haja associação da SII com os sintomas da DRGE, mas não com a esofagite erosiva (75,143). Vale destacar que 79,7% dos nossos pacientes com sintomas de refluxo não apresentavam erosões esofágicas na avaliação endoscópica, condizente com dados da literatura em que a prevalência da DRNE entre os pacientes com SII e com queixa de pirose é de 70% (144).

Estima-se que aproximadamente 60% dos pacientes com sintomas típicos de refluxo não apresentem esofagite erosiva na EDA (145). A DRNE representa um subgrupo da DRGE caracterizado pela presença de sintomas correlacionados com a exposição ácida, na ausência de erosões na mucosa esofágica. Um diagnóstico diferencial para a DRNE é a pirose funcional, em que os sintomas não estão relacionados à exposição ácida. A maior parte dos estudos não fez a diferenciação entre estas duas condições, possivelmente pela variabilidade na definição da pirose funcional. Pelos critérios de Roma III, esse distúrbio é definido como queimação ou dor retroesternal, sem evidência de que o refluxo gastroesofágico seja a causa dos sintomas, e na ausência de distúrbios da motilidade (112). Esse diagnóstico, portanto, exige pelo menos a realização de pHmetria de 24 horas, sendo que alguns autores sugerem que a impedância-pHmetria seja o exame ideal, por também diagnosticar o refluxo não ácido (144). Nos estudos em que foi realizada a impedância-pHmetria nos pacientes com DRNE, o diagnóstico de pirose funcional variou de 19 a 26% (146). A pirose funcional é refratária ao tratamento com IBP, e sua fisiopatologia poderia estar relacionada com a hipersensibilidade visceral e alterações da motilidade esofágica. Assim, não se pode descartar a possibilidade de que alguns pacientes do presente estudo recebessem o diagnóstico de pirose funcional, caso fossem avaliados pela impedância-pHmetria. Devido aos poucos dados existentes na literatura, novos estudos são necessários para elucidar essa associação.

A prevalência da DF no grupo de pacientes estudados foi de 48,7%, semelhante à reportada por outros autores (147,148). O sintoma dispéptico mais frequente foi a plenitude gástrica pós-prandial (78%), dado condizente com a observação de que pacientes com DF do tipo desconforto pós-prandial, ou seja, com sintomas de plenitude pós-prandial, náuseas e vômitos, são mais propensos a apresentar a sobreposição dos sintomas com a SII (147). A forte associação entre SII e DF sugere que ambas as patologias compartilhem mecanismos patofisiológicos, como

alterações da motilidade, hipersensibilidade visceral e processo inflamatório crônico (77).

Cefaleia e fibromialgia

A frequência de cefaleia relatada por 40,7% dos pacientes desse estudo está bem acima da descrita na população brasileira, estimada em 9,3% (149), e está em concordância com os dados da literatura, que descrevem esse sintoma em até 45% dos pacientes com SII (69). Nossos dados são semelhantes aos de um estudo brasileiro realizado por Soares et al. (81), em que 33,3% dos pacientes com SII apresentavam queixa de cefaleia crônica.

A prevalência da fibromialgia (22,1%) em nosso estudo também foi maior que a reportada na população brasileira (2,5%) (150). A forte associação entre fibromialgia e SII foi demonstrada em vários estudos. Sperber et al. (151) reportaram o diagnóstico de fibromialgia em 31,6% dos pacientes com SII, comparado a 4,2% nos controles ($p < 0,001$).

5.3 Ansiedade e depressão

Utilizando-se a escala HAD, 83,3% dos pacientes apresentaram algum transtorno afetivo, sendo que a associação de ansiedade e depressão foi observada em 52,2% dos casos. Esta alta prevalência é amplamente reportada na literatura, e o caráter bidirecional da relação desses distúrbios com outros fatores participantes da fisiopatologia da SII tem sido bastante discutido nas publicações mais recentes (152).

Foi proposto que alterações psicológicas, particularmente a ansiedade e a depressão, sejam o elemento de ligação entre as comorbidades clínicas e a SII (153,154).

No presente estudo não foi possível confirmar essa hipótese, pois não encontramos diferenças nas pontuações para ansiedade e depressão da escala HAD, comparando-se os pacientes com e sem comorbidades, inclusive naqueles com associação das quatro comorbidades. No entanto, este achado pode ser resultante do número reduzido de pacientes sem transtorno afetivo (apenas 16,7%), limitando a nossa análise.

5.4 IMC

Ao avaliar o IMC dos pacientes com SII, observamos que a maioria (61,1%) foi classificada como portadora de sobrepeso e obesidade. Esse achado é condizente com os dados nacionais sobre o aumento da prevalência da obesidade na população brasileira (155). Os valores do IMC foram similares entre pacientes com diarreia ou constipação, indicando que a diarreia crônica na SII não influencia o estado nutricional.

5.5 Comparação entre os subtipos da SII

A comparação entre os pacientes dos três subtipos mostrou características especiais dos pacientes do subtipo SII-M. Eles apresentaram maior frequência do sintoma de distensão abdominal, além de compartilharem sintomas típicos da SII-C (esforço evacuatório) e da SII-D (urgência), conforme já mencionado por outros autores (139,156). Esses aspectos devem ser considerados quando utilização de medicações com efeitos na motilidade colônica ou na consistência das fezes, que, embora possam melhorar alguns sintomas, podem ser ineficazes ou até mesmo agravar as outras queixas. Su et al. (139) também demonstraram que os pacientes com SII-M apresentam crises mais frequentes, com intervalos mais curtos de remissão e, no grupo em tratamento medicamentoso, maior gravidade dos sintomas. A heterogeneidade da SII-M dificulta sua caracterização e tratamento. A maior parte dos ensaios clínicos para a avaliação de novos medicamentos para o tratamento da SII se concentram nos subtipos SII-C e SII-D (139,157). O FDA (*Food and Drug Administration*) excluiu dos critérios de inclusão e resposta terapêutica o subtipo SII-M (158), refletindo o desconhecimento e a necessidade de mais estudos desta condição.

Em nossa casuística observou-se também que os pacientes com SII-M apresentaram maiores pontuações no escore de ansiedade, especialmente quando comparados com o subgrupo SII-C. Esse também é um achado relevante, considerando-se a relação dos fatores psicológicos com pior evolução do quadro clínico, e sua influência na gravidade dos sintomas e na resposta à terapêutica (159). A comparação dos aspectos psicológicos entre os três subtipos foi relatada em poucos estudos, com resultados controversos. Tillisch et al. (160) relataram frequência aumentada de comorbidade psicológica nos pacientes com SII-M.

Muscatello et al. (161) descreveram maior frequência de alterações psicológicas nos pacientes com SII-C do que no subgrupo SII-D, enquanto Guthrie et al. (162) relataram maior prevalência de comorbidades psiquiátricas, histórico de abuso sexual na infância e menor limiar para dor nos pacientes com SII-D. Rey de Castro et al. (11), ao contrário, não encontraram diferenças entre os três grupos nos níveis de ansiedade e depressão. Ao investigar a influência dos sintomas depressivos na sensibilidade retal dos diferentes subtipos da SII, Medeiros et al. (163) reportaram que os sintomas depressivos foram correlacionados ao menor limiar para dor após a distensão do reto apenas nos pacientes do subtipo SII-M.

Outra característica do subgrupo SII-M foi a maior frequência de associação com a DRGE, particularmente em comparação com o subgrupo SII-D. Esse achado poderia ser explicado pela maior frequência de ansiedade nesse subtipo, uma vez que a presença de comorbidades na SII parece estar relacionada com a presença de ansiedade e depressão (69). Alternativamente, os valores elevados do IMC observados nos pacientes desse subgrupo poderiam aumentar a probabilidade de ocorrência da DRGE (164).

Considerando-se essas características observadas no subgrupo SII-M, parece claro que o tratamento dos pacientes desse subtipo em especial representa um desafio para o clínico, corroborando a opinião de Tillish et al. (160) e Su et al. (139).

5.6 Tempo de trânsito orocecal

O teste do H₂ expirado com lactulose utilizado no presente estudo tem sido amplamente empregado para a avaliação do TTOC em diversas condições clínicas e em estudos prévios de nosso grupo (165,166). Os achados de correlação positiva entre TTOC e idade, tanto no grupo controle como nos pacientes com SII, estão de acordo com observações prévias mostrando que o TTOC é prolongado em idosos saudáveis (167). Este achado reforça a importância de empregar um grupo controle pareado pela idade nos estudos do TTOC.

A média do TTOC em nosso grupo controle foi de 64±40 minutos (mediana= 50 minutos) e do grupo SII de 77±36 minutos (mediana=70). A lactulose, substrato empregado neste estudo, para a avaliação do tempo de trânsito orocecal, acelera o trânsito intestinal (126). Ao avaliar o TTOC em indivíduos saudáveis, Miller et al. (168) demonstraram uma boa correlação entre teste do H₂ expirado com lactulose e

estudo cintilográfico ($r=0,945$, $p<0,01$). No entanto, ao comparar o estudo cintilográfico com e sem lactulose, os autores observaram que a mediana do TTOC passou de 56 minutos para 205 minutos, respectivamente.

A mediana encontrada no estudo citado (56 minutos) foi semelhante à encontrada em nosso grupo controle (50 minutos), portanto os baixos valores do TTOC encontrados nos voluntários do nosso estudo poderia estar relacionado ao efeito da lactulose no trânsito intestinal.

Os resultados apresentados mostraram TTOC prolongado em 28,9% dos pacientes com SII, indicando trânsito intestinal lento neste subgrupo. Poucos autores investigaram o TTOC na SII. Os estudos mais antigos que utilizaram testes respiratórios com diferentes substratos descreveram alterações do TTOC em uma parcela dos pacientes com SII (29,30), sugerindo que, ao lado das alterações motoras dos cólons, houvesse a participação da dismotilidade do intestino delgado na fisiopatologia da SII. Esses estudos demonstraram a relação entre TTOC rápido e SII-D, e de TTOC prolongado com a SII-C. Mais recentemente, Agrawal et al. (169) reportaram TTOC prolongado em 17% dos pacientes com SII-C. No mesmo estudo os autores observaram que a medida da circunferência abdominal, utilizada como parâmetro para avaliar a distensão abdominal, estava correlacionada com ambos, o TTOC e o trânsito colônico. Camilleri et al. (24), por outro lado, avaliaram o trânsito intestinal utilizando a cintilografia, e não encontraram diferenças entre os subtipos. No presente estudo não foi observada uma relação do TTOC prolongado com os sintomas gastrintestinais ou com os subtipos da SII, o que sugere que a dismotilidade intestinal não seja um fator de maior relevância na apresentação clínica da SII. Entretanto, novos estudos são necessários para confirmar esses achados.

Também não observamos associação dos valores de TTOC com o IMC ou com a ansiedade e depressão. Alguns estudos que avaliaram a relação entre TTOC e IMC mostraram resultados significativos para a associação com obesidade. Entretanto essa associação é controversa, uma vez que foi relatado TTOC prolongado, diminuído ou dentro dos parâmetros da normalidade em pacientes com sobrepeso e obesidade (12,136). Em estudo prévio de Gorard et al. (32) foi sugerido que a ansiedade e depressão, avaliadas pela escala HAD, estavam associadas com a redução ou prolongamento do TTOC, respectivamente. No presente estudo não houve correlação entre os valores do TTOC com a pontuação na escala HAD, e a

pontuação média em cada sub-escala não diferiu entre os pacientes com TTOC prolongado e aqueles com valores menores ou iguais a 80 minutos. Esses dados são similares aos descritos em dois estudos recentes, que também não observaram associação entre os valores de TTOC e ansiedade ou depressão. (24,169).

5.7 Supercrescimento Bacteriano

Existe uma grande variação na prevalência de SCB relatada na literatura em pacientes com SII. Essa variação se deve principalmente aos métodos utilizados para o diagnóstico do SCB. Apesar da técnica padrão-ouro para o diagnóstico do SCB, ser a cultura do aspirado jejunal, trata-se de um método invasivo e complexo para ser empregado na prática clínica, havendo ainda as dificuldades para obter-se culturas de todas as espécies e cepas (66). Dentre os poucos estudos que empregaram a cultura na investigação do SCB, inclui-se a publicação recente de Ghoshal et al. (170), que descreveram a presença de SCB em 19% dos pacientes com SII.

Os testes respiratórios foram introduzidos como um método de manejo mais simples na prática clínica para o diagnóstico do SCB. Os estudos iniciais que utilizaram o teste respiratório com lactulose adotaram como critério para SCB o aumento do hidrogênio expirado de 20 ppm sobre o valor basal dentro de 90 minutos do início do exame. Nesses estudos foram relatadas frequências de até 78% de SCB (171). Entretanto, esses critérios foram bastante criticados, demonstrando-se que a frequência de SCB foi hiperestimada. Atualmente, tem sido dada preferência ao teste respiratório com glicose, que mostrou uma maior acurácia diagnóstica que o teste empregando a lactulose como substrato (172).

Os resultados aqui apresentados mostraram frequência de 15,5 % de SCB entre os pacientes com SII, valor que está dentro da faixa de 8,5 a 46% relatada por outros autores que utilizaram o teste respiratório com glicose para pesquisar essa alteração (66,128). Houve associação significativa entre o SCB e a presença de diarreia nos pacientes estudados, achado condizente com observações prévias na SII (128,170). Esse resultado sugere que o diagnóstico de SCB deve ser considerado nos pacientes com SII-D, embora ainda não existam recomendações para a pesquisa rotineira dessa anormalidade em pacientes com SII. Na realidade, não está definido ainda se o SCB deve ser considerado um diagnóstico diferencial ou uma condição

associada à SII. De acordo com os resultados de alguns estudos, o tratamento do SCB pode trazer melhora de alguns sintomas da SII, incluindo a distensão abdominal, dor abdominal e diarreia (128).

É interessante notar que nenhum dos pacientes com SCB apresentou esteatorreia. Segundo alguns autores o SCB ocorreria principalmente nas porções distais do íleo, causando maior fermentação dos carboidratos e conseqüentemente levando à diarreia osmótica, sem causar uma síndrome de má absorção evidente (50,128).

A presença de SCB no grupo estudado também não se associou a alterações nutricionais, de acordo com a avaliação do IMC. No entanto, deve ser salientado que a avaliação nutricional completa depende de outros parâmetros antropométricos, de uma avaliação bioquímica detalhada, além de medidas de bioimpedância. Portanto, mais estudos são necessários para avaliar o real impacto do SCB no estado nutricional dos pacientes com SII.

5.8 Relação entre TTOC e SCB

De acordo com a revisão da literatura, nosso estudo parece ser pioneiro em identificar a associação entre a ocorrência de SCB e TTOC prolongado em pacientes com SII. Este dado sugere que a lentificação do trânsito intestinal foi um fator predisponente para o SCB, como já foi demonstrado em outras condições (56–58). Sabe-se que a motilidade normal do intestino delgado é um fator protetor contra o SCB, pois possibilita o clareamento das bactérias intestinais. Assim, parece claro que a lentificação do trânsito intestinal contribui para a ocorrência do SCB.

Alguns estudos que investigaram a motilidade gastrointestinal por manometria sugeriram uma possível relação entre dismotilidade intestinal e SCB na SII. Pimentel et al. (64) compararam a motilidade gastroduodenal de 68 pacientes com SII e SCB com 30 controles saudáveis, e observaram que os pacientes com SCB apresentaram alteração da motilidade interdigestiva caracterizada pela redução no número de eventos e da duração da fase III. Considerando que a fase III é importante para o clareamento do intestino delgado entre as refeições, os autores sugerem que essa anormalidade poderia explicar a presença de SCB na SII.

Não foi observada nenhuma outra condição predisponente para SCB nos pacientes estudados: nenhum deles tinha antecedente de cirurgia abdominal, diabetes, outras doenças associadas à dismotilidade intestinal, ou estavam em uso de medicações

com efeito no trânsito intestinal. Além disso, o uso de IBPs foi semelhante em pacientes com ou sem SCB.

Uma das limitações do presente estudo é que nossos dados permitiram apenas estabelecer a associação entre SCB e TTOC prolongado, sem relação de causalidade. Para tanto seria necessário um protocolo de tratamento do SCB. O tratamento deste distúrbio parece ser benéfico na melhora clínica dos sintomas dos pacientes, principalmente dor abdominal, diarreia e distensão abdominal. A rifaximina é um antibiótico oral não absorvível de amplo espectro. O seu uso nos pacientes com SII e SCB resultou na melhora dos sintomas clínicos em diversos estudos (61,173). Probióticos também vem sendo utilizados com resultados promissores (174).

Por outro lado foi demonstrado que determinadas bactérias podem interferir no CMM digestivo, levando a alterações da motilidade intestinal (175). A normalização do TTOC após o tratamento do SCB seria um forte indício de que as alterações do trânsito intestinal foram induzidas pelas bactérias intestinais. Alternativamente, no caso do trânsito intestinal prolongado ser a causa do SCB, o tratamento do SCB não alteraria os valores do TTOC, e seria alta a possibilidade de recorrência do SCB. Nesse caso, parece lógico supor que agentes farmacológicos que aceleram o trânsito intestinal poderiam prevenir a ocorrência do SCB nesses pacientes. Novos estudos são necessários para avaliar estas hipóteses.

5.9 Má absorção de Lactose

A prevalência de MAL nos pacientes com SII do presente estudo foi de 71%. Esta prevalência é concordante com os dados de prevalência relatados por autores brasileiros, variando de 45% a 85% (47,176). Estudo realizado na cidade de Ribeirão Preto demonstrou hipolactasia em 60,8% dos 115 indivíduos submetidos à endoscopia digestiva alta por diferentes queixas gastrointestinais (47).

No presente estudo a positividade do teste respiratório para MAL não foi influenciada pelo TTOC nem pela presença de SCB.

Todos os pacientes com MAL receberam a orientação de excluir a lactose da dieta. Em nenhum dos casos houve melhora significativa dos sintomas, indicando que a MAL era uma condição associada à SII e não um diagnóstico diferencial. Esse fato foi corroborado pela frequência similar de MAL nos subgrupos SII-C e SII-D. A

observação de que 37,2% dos pacientes com MAL eram do subtipo SII-C indica que em nosso meio a possibilidade desse diagnóstico deve ser aventada para todos os pacientes com SII, não devendo ser limitada aos pacientes com SII-D.

A análise multivariada mostrou dois fatores independentes preditivos do diagnóstico de MAL: a ASC da concentração de H₂ vs tempo e o escore total dos sintomas de intolerância induzidos pela ingestão de lactose.

O critério mais utilizado para o diagnóstico da MAL é o aumento maior ou igual a 20 ppm de H₂ em relação ao valor basal em duas leituras consecutivas (54,88). A ASC representa a excreção total de hidrogênio durante o teste. Como era de se esperar, os pacientes com MAL excretaram mais hidrogênio do que os absorvedores. A ASC apresentou alta sensibilidade e especificidade (ponto de corte de 1856) para o diagnóstico da MAL, podendo ser considerada como dado adicional para esse diagnóstico.

Outro dado interessante desse estudo foi demonstrar que o escore total dos sintomas (ponto de corte 6,5) após ingestão de lactose teve um desempenho aceitável como fator preditivo de MAL, com sensibilidade de 65,4% e especificidade de 78,1%. No entanto, surpreendentemente, 78% (25/32) dos pacientes sem MAL também referiram sintomas durante o teste, embora com pontuações menores que as observadas no grupo de pacientes com MAL.

A análise em separado dos fatores relacionados com os sintomas de intolerância nos pacientes com MAL e nos absorvedores de lactose sugere dois mecanismos para explicar os sintomas de intolerância após a sobrecarga com lactose. Nos pacientes com MAL a pontuação dos sintomas de diarreia, dor e distensão se correlacionou com a ASC-H₂ vs tempo, e não houve correlação com a pontuação para ansiedade e depressão. Esse achado é condizente com a hipótese de que esses sintomas estão relacionados com a fermentação bacteriana da lactose não absorvida, com a consequente produção de hidrogênio. Zhu et al. (177) também encontraram associação entre a produção de gás e as queixas de distensão e borborigmo em pacientes com SII.

Já nos pacientes que absorveram a lactose, os escores dos sintomas não se correlacionaram com os valores da ASC, indicando que a intolerância não estava relacionada com a fermentação da lactose. Entretanto, observou-se uma correlação do escore total dos sintomas e do escore de distensão abdominal com a pontuação para a ansiedade na escala HAD, indicando a influência do fator psicológico na

manifestação dos sintomas de intolerância nesses pacientes. Um possível mecanismo para explicar a relação dos sintomas de intolerância com a ansiedade em nossos pacientes poderia ser a hipersensibilidade visceral, sabidamente relacionada com alterações psicológicas (178). Em estudos prévios foi demonstrado que a hipersensibilidade visceral pode ser um dos mecanismos relacionados com a indução de sintomas pela ingestão de lactose (177,179). Os sintomas de dor e distensão baseiam-se na percepção subjetiva do paciente. Em estudos anteriores, por exemplo, observou-se que a sensação subjetiva de distensão pode não estar correlacionada com o aumento objetivo da circunferência abdominal (177,180).

Quando responderam o questionário alimentar, mais de 90% de todos os pacientes relacionaram sintomas gastrintestinais com a ingestão de produtos contendo lactose, sendo que a prevalência de MAL nos pacientes estudados foi de 71%. A baixa concordância entre a percepção subjetiva da intolerância e o diagnóstico real de MAL foi citada por diversos autores (181–183). Analisando os sintomas individualmente, pode-se observar uma alta frequência de sintomas esofágicos e dispépticos tanto nos pacientes com MAL quanto naqueles absorvedores de lactose. Esses sintomas podem estar relacionados com outros componentes dos produtos lácteos, como por exemplo, os lipídios. A análise de regressão logística mostrou que, dentre todos os sintomas autorreferidos, a diarreia foi o único associado com o diagnóstico de MAL (OR:4,6; 95%IC:1,55-13,97; $p=0,005$), com alto valor preditivo positivo (87%). Esse dado sugere que caso o paciente associe a ingestão de leite e derivados com a indução de diarreia, é pertinente recomendar o teste terapêutico com a exclusão da lactose da dieta.

Alguns autores recomendam a exclusão da lactose da dieta de todos os pacientes com SII, independentemente da presença de MAL (184). Entretanto, deve-se notar que a suspensão empírica da ingestão dos produtos lácteos pode ter impacto nutricional, sem benefícios na melhora dos sintomas. O leite é uma das principais fontes de cálcio da nossa dieta, componente essencial para a formação óssea. Dietas restritivas podem predispor ao maior risco de osteoporose e até mesmo fraturas (185).

Apesar de associarem a ingestão de produtos lácteos com o desencadeamento de seus sintomas gastrintestinais, a maior parte dos pacientes com MAL (61%) relataram o consumo de leite e derivados, embora a frequência de consumo semanal fosse menor que a relatada pelos pacientes absorvedores, dado condizente

com outro estudo (186). Este fato pode ser explicado pela tolerância a pequenas porções de lactose (até 12 g de lactose, equivalente a 1 copo de leite), em dose única, sem ou com sintomas mínimos, mesmo por indivíduos com MAL (187). Entretanto, não se pode esquecer que o comportamento alimentar é influenciado pelas preferências pessoais e aspectos culturais.

Apesar de estudos independentes demonstrarem que o genótipo compatível com a persistência da lactase (13910C>T) predispõe à obesidade e IMC elevado em adultos e crianças (188–190), não constatamos que a absorção da lactose possa ser um fator de risco para obesidade em nossos pacientes.

5.10 Doença Celíaca

Em nossa casuística não encontramos nenhum caso de DC, apesar do número elevado de pacientes que relacionaram sintomas gastrintestinais com a ingestão de alimentos contendo glúten. A prevalência da DC na população adulta brasileira varia nas diferentes regiões do país. Em doadores de sangue saudáveis a prevalência foi de 1:681 no Distrito Federal (96), de 1:214 na cidade de São Paulo (191) e de 1:120 no Recife (192). Essa variabilidade pode ser justificada pela heterogeneidade racial da população brasileira. A prevalência em Curitiba, considerando-se apenas indivíduos com descendência européia foi de 1:417 (193), enquanto no Nordeste, na população com afro-descendência, Almeida et al. (194) não encontraram nenhum caso de DC em 860 indivíduos avaliados. Em nosso estudo, 77% dos pacientes eram caucasianos, porém não foi nosso objetivo avaliar a influência do fator racial e a ascendência não foi investigada.

Os dados de prevalência citados anteriormente referem-se à população geral, na sua maior parte assintomática, como é o caso dos doadores de sangue. Nos pacientes com SII, devido à semelhança dos sintomas, seria esperada uma maior prevalência desse diagnóstico. Apesar de Sainsbury et al. (195) terem demonstrado em uma metanálise que 38% dos indivíduos com DC apresentam sintomas que preenchem critérios diagnósticos para SII, autores que investigaram a DC em pacientes com SII encontraram resultados semelhantes aos nossos. Nenhum caso de DC foi encontrado por Mehdi et al. (196) utilizando o anti-tTG IgA em 107 pacientes com SII e 126 controles, nem por Emami et al. (197) que estudou 166 pacientes com SII.

Quanto aos métodos diagnósticos, utilizamos métodos de alta sensibilidade, como o anti-tTG IgA, teste sorológico de escolha para a investigação da DC, com sensibilidade de 95% e especificidade acima de 95% (198). Uma das limitações do nosso estudo foi a não dosagem da imunoglobulina A (IgA), já que a presença da deficiência da IgA resulta em testes anti-tTG IgA falsos-negativos. No entanto, esta limitação foi compensada pela análise histológica da mucosa duodenal, considerada como padrão ouro para o diagnóstico da DC.

Também foram empregadas técnicas endoscópicas que melhoram a acurácia na avaliação do trofismo da mucosa duodenal, como a cromoscopia virtual e a magnificação (199), assim como a obtenção de quatro fragmentos da região pós bulbar para a análise histológica. O critério histológico adotado foi o critério de Marsh-Oberhuber, o mais utilizado para o diagnóstico de DC.

Apesar da alta sensibilidade dos métodos empregados, não diagnosticamos nenhum caso de DC. Frente a uma doença de baixa prevalência, a nossa amostra foi pequena. Além disso, o fato de sermos um serviço de atendimento terciário e, portanto recebermos pacientes previamente triados pelos serviços primários e secundários poderia causar um erro amostral.

A partir dos dados da literatura, e baseados em sua própria experiência, pesquisadores noruegueses publicaram em 2015 a recomendação para testar a presença da DC em todos os pacientes referenciados por SII, usando uma combinação de testes sorológicos (200). Outros autores, entretanto, questionaram recentemente essa recomendação (111). Considerando a limitação da presente casuística, não é possível recomendar a melhor abordagem com relação à investigação da DC na SII. Faz-se necessário, portanto, dar continuidade a esse estudo, até atingirmos o tamanho amostral adequado.

5.11 Linfócitos intra-epiteliais

Um dos marcadores para o diagnóstico de DC é o aumento de LIE. A rigor esse diagnóstico é feito quando a classificação histológica de Marsh-Oberhuber é maior ou igual a III (presença de atrofia da mucosa). Porém alguns autores acreditam que o aumento isolado dos LIE (Marsh I) poderia representar quadros iniciais de DC latente, em que ainda não ocorreu a atrofia vilositária (201). Nestes casos, a

dosagem dos anticorpos tem papel limitado e os pacientes poderiam ter benefícios precoces com exclusão do glúten da dieta.

Em nosso estudo, utilizamos como valor de limite da normalidade a contagem de até 25 linfócitos por 100 enterócitos, parâmetro adotado pela Sociedade Britânica de Gastroenterologia (125,202). Porém não há um consenso para o valor de corte de normalidade dos LIE, tendo sido propostos os valores de 40 (104), 23 (203), 16,5 (204) ou 30 (205) linfócitos por 100 enterócitos. A média dos LIE em nossa casuística foi de 12 ± 6 , portanto dentro do valor de normalidade em todos os estudos citados.

Não houve diferença na densidade dos LIE entre os grupos com e sem infecção pelo *H. pylori*, dado similar ao reportado por Cabral et al. (206) em estudo de adolescentes diabéticos tipo 1, indicando que essa infecção não influencia a densidade dos LIE na mucosa duodenal.

Setenta e oito por cento dos nossos pacientes referiram piora dos sintomas após a ingestão de alimentos contendo glúten, sem evidência de DC ou de contagem aumentada dos LIE. A denominação “sensibilidade ao glúten não celíaca” (SGNC) é empregada para descrever a ocorrência de sintomas gastrintestinais e/ou extraintestinais precipitados pela ingestão de glúten, e que melhoram com a dieta isenta de glúten, na ausência de marcadores sorológicos para doença celíaca (DC) ou de alterações na arquitetura intestinal (207,208). A frequência estimada da SGNC na SII é de 28 a 30% (209,210). Os sintomas são semelhantes aos da SII (dor e distensão abdominal, alteração do hábito intestinal, associados ou não à cefaleia, fadiga e depressão). Foi sugerido que nestes pacientes o glúten desencadearia um processo inflamatório leve, causando anormalidades da permeabilidade da barreira intestinal, porém sem alterações da mucosa intestinal (207). Outros estudos mostraram que a melhora com a dieta sem glúten em pacientes com SII-D estava relacionada com a positividade do HLA-DQ2/8 (211). No entanto, a SGNC ainda é uma entidade controversa. Segundo outros estudos, a melhora clínica dos pacientes ocorreria pela restrição dos FODMAPs e não especificamente pela restrição do glúten da dieta (212), o que leva à hipótese de que seriam os carboidratos presentes no trigo (frutanos e galactanos) os responsáveis pelo desencadeamento dos sintomas intestinais. A constatação da alta frequência de sintomas relacionados à ingestão de alimentos com glúten pelos pacientes aqui estudados indica que seria

oportuno delinear um novo estudo para a investigação da ocorrência da SGNC na SII em nosso meio.

Em conclusão, os resultados desse estudo confirmaram a heterogeneidade dos pacientes com SII na apresentação clínica ~~como nas alterações na fisiopatologia~~. As frequências elevadas de ansiedade, depressão e de intolerância alimentar indicam a necessidade de uma abordagem efetiva dos aspectos psicológicos e nutricionais envolvidos, em paralelo com as outras medidas terapêuticas adotadas.

6. CONCLUSÕES

- A maior parte dos pacientes com SII atendidos em nosso serviço de atendimento terciário é do sexo feminino e apresenta dor abdominal em cólica, diária, sem horário preferencial, com localização difusa, aliviada pela evacuação, agravada pela alimentação e estresse, e acompanhada pela sensação de distensão abdominal. O subtipo mais frequente foi a SII-D.
- O subtipo SII-M caracterizou-se por compartilhar os sintomas de esforço evacuatório e urgência, além de altos níveis de ansiedade e grande frequência de comorbidades.
- Houve alta prevalência de ansiedade e/ou depressão (83,3%). Os pacientes com SII-M apresentaram maiores pontuações na subescala de ansiedade da escala HAD.
- Aproximadamente um terço dos pacientes (28,9%) com SII apresentaram TTOC prolongado. Essa anormalidade não estava associada a nenhum dos parâmetros clínicos ou psicológicos avaliados.
- O supercrescimento bacteriano foi detectado em 15,5% dos pacientes, havendo associação estatística com o sintoma de diarreia e com TTOC prolongado. Essa anormalidade do trânsito intestinal pode ser um fator predisponente para a ocorrência de SCB nesses pacientes.
- A má absorção de lactose foi detectada em 71% dos pacientes, com distribuição similar entre os subtipos.
- Nos pacientes com MAL, os sintomas de intolerância desencadeados pela ingestão de lactose se associaram com a produção de H₂ (ASC-H₂ vs tempo), enquanto que nos pacientes absorvedores de lactose os sintomas de intolerância estavam associados com os escores de ansiedade.
- Apesar da queixa frequente de sintomas relacionados com a ingestão de alimentos contendo glúten (78,4%), não foi identificado nenhum caso de doença celíaca, nem aumento da contagem dos LIE no duodeno desses pacientes.
- A maior parte dos pacientes apresentava sobrepeso ou obesidade, não se evidenciando qualquer associação do IMC com os parâmetros estudados.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drossman DA, Morris CB, Schneck S, Hu YJB, Norton NJ, Norton WF, et al. International Survey of Patients With IBS. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Jul;43(6):541–50.
2. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer E a. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology*. 2000;119(3):654–60.
3. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1500–11.
4. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional Bowel Disorders. In: Drossman DA, Corazziari ES, Spiller RC, Thompson WG, Delvaux M, Talley NJ, et al., editors. *Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders*. 3rd ed. Virginia: Degnon Associates; 2006. p. 487–555.
5. Russo MW, Gaynes BN, Drossman DA. A national survey of practice patterns of gastroenterologists with comparison to the past two decades. *J Clin Gastroenterol*. 1999 Dec;29(4):339–43.
6. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002;123(6):2108–31.
7. Creed F. Who needs a doctor for IBS? *Gut*. 1997;41(3):415–6.
8. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:71–80.
9. Soares RLS, Santos JM, Rocha VRSR. Prevalence of irritable bowel syndrome in a Brazilian Amazon community. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17(6):883–883.
10. Lessa LMM, Chein MBDC, Silva DSM Da, Poli Neto OB, Nogueira AA, Coelho LSC, et al. Irritable bowel syndrome in women with chronic pelvic pain in a Northeast Brazilian city. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2013;35(2):84–9.
11. Rey de Castro NG, Miller V, Carruthers HR, Whorwell PJ. Irritable bowel syndrome: A comparison of subtypes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(2):279–85.
12. Lin S, Mooney PD, Kurien M, Aziz I, Leeds JS, Sanders DS. Prevalence, investigational pathways and diagnostic outcomes in differing irritable bowel syndrome subtypes. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(10):1176–80.

13. Keshteli AH, Dehestani B, Daghighzadeh H, Adibi P. Epidemiological features of irritable bowel syndrome and its subtypes among Iranian adults. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol*. 2015;28(2):253–8.
14. Garrigues V, Mearin F, Badía X, Balboa A, Benavent J, Caballero A, et al. Change over time of bowel habit in irritable bowel syndrome: a prospective, observational, 1-year follow-up study (RITMO study). *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(3):323–32.
15. Heitkemper M, Cain KC, Shulman R, Burr R, Poppe A, Jarrett M. Subtypes of irritable bowel syndrome based on abdominal pain/discomfort severity and bowel pattern. *Dig Dis Sci*. 2011 Jul;56(7):2050–8.
16. Moloney RD, Johnson AC, O'Mahony SM, Dinan TG, Greenwood-Van Meerveld B, Cryan JF. Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS Neurosci Ther*. 2015 Dec 10;22(2):102–17.
17. Posserud I, Ersryd A, Simrén M. Functional findings in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2006 May 14;12(18):2830–8.
18. Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, Roberts CT. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut*. 1986 Jan;27(1):37–40.
19. Kalantar JS, Locke GR, Zinsmeister AR, Beighley CM, Talley NJ. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a prospective study. *Gut*. 2003 Dec;52(12):1703–7.
20. Vaiopoulou A, Karamanolis G, Psaltopoulou T, Karatzias G, Gazouli M. Molecular basis of the irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 14;20(2):376–83.
21. van Wanrooij SJM, Wouters MM, Van Oudenhove L, Vanbrabant W, Mondelaers S, Kollmann P, et al. Sensitivity testing in irritable bowel syndrome with rectal capsaicin stimulations: role of TRPV1 upregulation and sensitization in visceral hypersensitivity? *Am J Gastroenterol*. 2014 Jan;109(1):99–109.
22. Rodríguez-Fandiño O, Hernández-Ruiz J, Schmulson M. From cytokines to toll-like receptors and beyond - current knowledge and future research needs in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010 Oct;16(4):363–73.
23. Kellow JE, Gill RC, Wingate DL. Prolonged ambulant recordings of small bowel motility demonstrate abnormalities in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1990 May;98(5 Pt 1):1208–18.

24. Camilleri M, Mckinzie S, Busciglio I, Low P, Sweetser S, Burton D, et al. Prospective Study of Motor, Sensory, Psychologic, and Autonomic Functions in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jul;6(7):772–81.
25. Schmidt T, Hackelsberger N, Widmer R, Meisel C, Pfeiffer A, Kaess H. Ambulatory 24-hour jejunal motility in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 1996 Jun;31(6):581–9.
26. Small PK, Loudon MA, Hau CM, Noor N, Campbell FC. Large-scale ambulatory study of postprandial jejunal motility in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 1997 Jan;32(1):39–47.
27. Quigley EMM. Disturbances in small bowel motility. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1999 Oct;13(3):385–95.
28. Saito YA, Strege PR, Tester DJ, Locke GR, Talley NJ, Bernard CE, et al. Sodium channel mutation in irritable bowel syndrome: evidence for an ion channelopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(2):G211–8.
29. Cann P, Read N, Brown C, Hobson N, Holdsworth C. Irritable bowel syndrome: relationship of disorders in the transit of a single solid meal to symptom patterns. *Gut*. 1983;24:405–11.
30. Corbett CL, Thomas S, Read NW, Hobson N, Bergman I, Holdsworth CD. Electrochemical detector for breath hydrogen determination: measurement of small bowel transit time in normal subjects and patients with the irritable bowel syndrome. *Gut*. 1981 Oct;22(10):836–40.
31. Basilisco G, Camboni G, Bozzani A, Vita P, Doldi S, Bianchi PA. Orocecal transit delay in obese patients. *Dig Dis Sci*. 1989 Apr;34(4):509–12.
32. Gorard D, Gomborone J, Libby G, Farthing M. Intestinal transit in anxiety and depression. *Gut*. 1996;39(4):551–5.
33. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel a, Houghton L, Hungin P, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut*. 2007;56(12):1770–98.
34. Shulman RJ, Jarrett ME, Cain KC, Broussard EK, Heitkemper MM. Associations among gut permeability, inflammatory markers, and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*. 2014;49(11):1467–76.
35. Barkhordari E, Rezaei N, Ansaripour B, Larki P, Alighardashi M, Ahmadi-Ashtiani HR, et al. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms in irritable bowel

syndrome. *J Clin Immunol*. 2010 Jan;30(1):74–9.

36. Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ*. 1997 Mar 15;314(7083):779–82.

37. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009 May;136(6):1979–88.

38. Matricon J, Meleine M, Gelot A, Piche T, Dapoigny M, Muller E, et al. Review article: Associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Dec;36(11-12):1009–31.

39. Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, Svedlund J, Abrahamsson H, Bengtsson U, et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2001 Jan;63(2):108–15.

40. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome-- etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr*. 2006 May;60(5):667–72.

41. Hayes PA, Fraher MH, Quigley EMM. Irritable bowel syndrome: food in pathogenesis and management. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2014;10(3):164–74.

42. Gibson PR, Lindberg A. Physicians' perceptions and practices regarding patient reports of multiple chemical sensitivity. *ISRN Nurs*. 2011 Jan;2011:838930.

43. El-Salhy M, Gundersen D. Diet in irritable bowel syndrome. *Nutr J*. 2015 Jan;14:36.

44. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014 Aug;109 Suppl :S2–26; quiz S27.

45. Matthews SB. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J*. 2005 Mar 1;81(953):167–73.

46. Pereira AS. Malabsorção de lactose do adulto em uma população brasileira. Campinas (SP):Universidade Estadual de Campinas; 1981.

47. Escoboza PML, Fernandes MIM, Peres LC, Einerhand AWC, Galvão LC. Adult-type hypolactasia: clinical, morphologic and functional characteristics in Brazilian patients at a university hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Oct;39(4):361–5.

48. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose

malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United Eur Gastroenterol J*. 2013 Jun;1(3):151–9.

49. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 21;22(7):2219–41.

50. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA*. 2004 Aug 18;292(7):852–8.

51. Rana S V., Bhardwaj SB. Small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol*. 2008 Jun 2;43(9):1030–7.

52. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, Rasciti L, Vaira D, Lecchini R, et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology*. 1990 Feb;98(2):302–9.

53. Hamilton I, Worsley BW, Cobden I, Cooke EM, Shoesmith JG, Axon AT. Simultaneous culture of saliva and jejunal aspirate in the investigation of small bowel bacterial overgrowth. *Gut*. 1982 Oct;23(10):847–53.

54. Ghoshal UC. How to Interpret Hydrogen Breath Tests. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(3):312–7.

55. Riordan SM, McIver CJ, Walker BM, Duncombe VM, Bolin TD, Thomas MC. The lactulose breath hydrogen test and small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 1996 Sep;91(9):1795–803.

56. Faria M, Pavin EJ, Parisi MCR, Lorena SLS, Brunetto SQ, Ramos CD, et al. Delayed Small Intestinal Transit in Patients with Long-Standing Type 1 Diabetes Mellitus: Investigation of the Relationships with Clinical Features, Gastric Emptying, Psychological Distress, and Nutritional Parameters. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(1):32–8.

57. Savarino E, Mei F, Parodi A, Ghio M, Furnari M, Gentile A, et al. Gastrointestinal motility disorder assessment in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jun;52(6):1095–100.

58. Bures J. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010;16(24):2978.

59. Verdú EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, Huang X-X, Blennerhassett P, Jackson W, et al. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut*. 2006 Feb;55(2):182–90.

60. Ford AC, Spiegel BMR, Talley NJ, Moayyedi P. Small Intestinal Bacterial

Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Elsevier Inc.; 2009;7(12):1279–86.

61. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane S V., Kong Y. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (Rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:557–63.
62. French GL. The continuing crisis in antibiotic resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Nov;36 Suppl 3:S3–7.
63. Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch Med Res*. Jan;36(6):697–705.
64. Pimentel M, Soffer EE, Chow EJ, Kong Y, Lin HC. Lower frequency of MMC is found in IBS subjects with abnormal lactulose breath test, suggesting bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*. 2002;47(12):2639–43.
65. Posserud I, Stotzer P-O, Bjornsson ES, Abrahamsson H, Simren M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2007 Jun 1;56(6):802–8.
66. Ghoshal UC, Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: Meaningful association or unnecessary hype. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 14;20(10):2482.
67. Gorospe EC, Oxentenko AS. Nutritional consequences of chronic diarrhoea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(5):663–75.
68. Drossman DA. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. In: Drossman DA, Corazziari ES, Spiller RC, Thompson WG, Delvaux M, Talley NJ, et al., editors. *Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders*. 3rd ed. Virginia: Degnon Associates; 2006.
69. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: What are the causes and implications? *Gastroenterology*. 2002;122(4):1140–56.
70. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology*. 1992;102(4):1259–68.
71. Nastaskin I, Mehdikhani E, Conklin J, Park S, Pimentel M. Studying the Overlap Between IBS and GERD: A Systematic Review of the Literature. *Dig Dis Sci*. 2006;51(12):2113–20.
72. Cheung TK, Lam KF, Hu WHC, Lam CLK, Wong WM, Hui WM, et al. Positive association between gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome

- in a Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(9):1099–104.
73. Hsu C, Liu T, Wen S, Wang C, Yi C, Chen J, et al. Clinical, metabolic, and psychological characteristics in patients with gastroesophageal reflux disease overlap with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015 May;27(5):516–22.
74. Winter JW, Heading RC. The nonerosive reflux disease-gastroesophageal reflux disease controversy. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24(4):509–15.
75. Nam SY, Ryu KH, Park BJ. Irritable bowel syndrome is associated with gastroesophageal reflux symptom but not erosive esophagitis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(4):521–31.
76. Perveen I, Rahman MM, Saha M, Rahman MM, Hasan MQ. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol.* 2014;33(3):265–73.
77. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic Review and Meta-analysis of the Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in Individuals With Dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(5):401–9.
78. Frissora CL, Koch KL. Symptom overlap and comorbidity of irritable bowel syndrome with other conditions. *Curr Gastroenterol Rep.* 2005;7(4):264–71.
79. Cady RK, Farmer K, Dexter JK, Hall J. The Bowel and Migraine: Update on Celiac Disease and Irritable Bowel Syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16(3):278–86.
80. Yang T, Chen C, Lin C, Lin W, Kuo C, Kao C. Risk for Irritable Bowel Syndrome in Fibromyalgia Patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(10):e616.
81. Soares RLS, Moreira-Filho PF, Maneschy CP, Breijão JF, Schimide NM. The prevalence and clinical characteristics of primary headache in irritable bowel syndrome: a subgroup of the functional somatic syndromes. *Arq Gastroenterol.* 2013;50(4):281–4.
82. Hausteiner-Wiehle C. Irritable bowel syndrome: Relations with functional, mental, and somatoform disorders. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6024.
83. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2009;104 Suppl :S1–35.
84. Böhmer CJ, Tuynman HA. The effect of a lactose-restricted diet in patients

with a positive lactose tolerance test, earlier diagnosed as irritable bowel syndrome: a 5-year follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(8):941–4.

85. Mattar R, Mazo DFDC, Carrilho FJ. Lactose intolerance: Diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5(1):113–21.

86. Pimentel M. Breath testing to evaluate lactose intolerance in irritable bowel syndrome correlates with lactulose testing and may not reflect true lactose malabsorption. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2700–4.

87. Jellema P, Schellevis FG, van der Windt DAWM, Kneepkens CMF, van der Horst HE. Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance. *QJM*. 2010;103(8):555–72.

88. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G, et al. Methodology and Indications of H₂-Breath Testing in Gastrointestinal Diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 May 30;29:1–49.

89. Vonk RJ, Priebe MG, Koetse H a, Stellaard F, Lenoir-Wijnkoop I, Antoine JM, et al. Lactose intolerance: analysis of underlying factors. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(1):70–5.

90. Martini MC, Savaiano DA. Reduced intolerance symptoms from lactose consumed during a meal. *Am J Clin Nutr*. 1988;47(1):57–60.

91. He T, Priebe MG, Harmsen HJM, Stellaard F, Sun X, Welling GW, et al. Colonic fermentation may play a role in lactose intolerance in humans. *J Nutr*. 2006;136(1):58–63.

92. Houben E, De Preter V, Billen J, Van Ranst M, Verbeke K. Additional Value of CH₄ Measurement in a Combined (13)C/H₂ Lactose Malabsorption Breath Test: A Retrospective Analysis. *Nutrients*. 2015;7(9):7469–85.

93. Fernández-Bañares F. Reliability of symptom analysis during carbohydrate hydrogen-breath tests. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(5):494–8.

94. Ciclitira PJ, King AL, Fraser JS. AGA technical review on Celiac Sprue. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2001;120(6):1526–40.

95. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S1–9.

96. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JCM, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C.

Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(3):689–92.

97. Melo SBC, Fernandes MIM, Peres LC, Troncon LEA, Galvão LC. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirão Preto, State of São Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci*. 2006;51(5):1020–5.

98. Hankey GL, Holmes GK. Coeliac disease in the elderly. *Gut*. 1994;35(1):65–7.

99. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001;120(3):636–51.

100. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S38–46.

101. Feighery C, Weir DG, Whelan A, Willoughby R, Youngprapakorn S, Lynch S, et al. Diagnosis of gluten-sensitive enteropathy: is exclusive reliance on histology appropriate? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10(11):919–25.

102. Bonamico M, Tiberti C, Picarelli A, Mariani P, Rossi D, Cipolletta E, et al. Radioimmunoassay to detect antitransglutaminase autoantibodies is the most sensitive and specific screening method for celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(5):1536–40.

103. Olds G, McLoughlin R, O'Morian C, Sivak M V. Celiac disease for the endoscopist. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(3):407–15.

104. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother*. 2000;54(7):368–72.

105. Bednarska O, Ignatova S, Dahle C, Ström M. Intraepithelial lymphocyte distribution differs between the bulb and the second part of duodenum. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:111.

106. Green PHR. Where Are All Those Patients With Celiac Disease? *Am J Gastroenterol*. 2007;102(7):1461–3.

107. El-Salhy M, Lomholt-Beck B, Gundersen D. The prevalence of celiac disease in patients with irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep*. 2011;4(3):403–5.

108. Aziz I, Sanders DS. The irritable bowel syndrome-celiac disease connection. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22(4):623–37.

109. Cash BD, Rubenstein JH, Young PE, Gentry A, Nojkov B, Lee D, et al. The prevalence of celiac disease among patients with nonconstipated irritable bowel syndrome is similar to controls. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1187–93.

110. van der Wouden E-J, Nelis GF, Vecht J. Screening for coeliac disease in patients fulfilling the Rome II criteria for irritable bowel syndrome in a secondary care hospital in The Netherlands: a prospective observational study. *Gut*. 2007;56(3):444–5.
111. Choung RS, Rubio-Tapia A, Lahr BD, Kyle RA, Camilleri MJ, Locke GR, et al. Evidence Against Routine Testing of Patients With Functional Gastrointestinal Disorders for Celiac Disease: A Population-based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(11):1937–43.
112. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377–90.
113. O'Donnell LJD, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *Br Med J*. 1990;300(2):439–40.
114. Moraes-Filho JPP, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, De Paula Castro L, Henry MA, Meneghelli UG, et al. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: Proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(2):241–8.
115. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum a L, Armstrong D, Galniche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45(2):172–80.
116. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul;33(9):629–808.
117. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):600–10.
118. Botega NJ, Bio MR, Zomignani M a., Garcia C, Pereira W a. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Rev Saude Publica*. 1995;29(5):355–63.
119. The OF, Study E, Anania C, Astegiano M, Barbara G, Benini L, et al. Methodology and Indications of H₂-Breath Testing in Gastrointestinal Diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(Suppl1):1–49.
120. Stephenson LS, Latham MC. Lactose intolerance and milk consumption: the relation of tolerance to symptoms. *Am J Clin Nutr*. 1974;27(3):296–303.
121. Almeida CC, Lorena SLS, Pavan CR, Akasaka HMI, Mesquita MA. Beneficial

- effects of long-term consumption of a probiotic combination of *Lactobacillus casei* Shirota and *Bifidobacterium breve* Yakult may persist after suspension of therapy in lactose-intolerant patients. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(2):247–51.
122. Iovino P, Pascariello A, Russo I, Galloro G, Pellegrini L, Ciacci C. Difficult diagnosis of celiac disease: diagnostic accuracy and utility of chromo-zoom endoscopy. *Gastrointest Endosc*; 2013;77(2):233–40.
123. Green PHR, Murray JA. Routine duodenal biopsies to exclude celiac disease? *Gastrointest Endosc*. 2003;58(1):92–5.
124. Dickey W. Endoscopic markers for celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(10):546–51.
125. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210–28.
126. Ladas SD, Latoufis C, Giannopoulou H, Hatzioannou J, Raptis SA. Reproducible lactulose hydrogen breath test as a measure of mouth-to-cecum transit time. *Dig Dis Sci*. 1989;34(6):919–24.
127. Sciarretta G, Furno A, Mazzoni M, Garagnani B, Malaguti P. Lactulose hydrogen breath test in orocecal transit assessment. Critical evaluation by means of scintigraphic method. *Dig Dis Sci*. 1994;39(7):1505–10.
128. Parodi A, Dulbecco P, Savarino E, Giannini EG, Bodini G, Corbo M, et al. Positive glucose breath testing is more prevalent in patients with IBS-like symptoms compared with controls of similar age and gender distribution. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(10):962–6.
129. Drummey GD, Benson JA, Jones CM. Microscopical examination of the stool for steatorrhea. *N Engl J Med*. 1961;264:85–7.
130. Chial HJ, Camilleri M. Gender differences in irritable bowel syndrome. *J Gen Specif Med*. 2002;5(3):37–45.
131. Meleine M. Gender-related differences in irritable bowel syndrome: Potential mechanisms of sex hormones. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6725.
132. Gwee K. Irritable bowel syndrome in developing countries - a disorder of civilization or colonization?. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17(3):317–24.
133. Burbige EJ. Irritable bowel syndrome: diagnostic approaches in clinical practice. *Clin Exp Gastroenterol*. 2010;3:127–37.
134. Andresen V, Whorwell P, Fortea J, Auzière S. An exploration of the barriers to

- the confident diagnosis of irritable bowel syndrome: A survey among general practitioners, gastroenterologists and experts in five European countries. *United Eur Gastroenterol J*. 2015;3(1):39–52.
135. Barclay SB. Um Consenso Nacional sobre s Síndrome do Intestino Irritável. [Internet]1999. [acesso em 2015 Mar 12]. Disponível em http://www.fbg.org.br/Arquivos/consenso34_D2996O.p.
136. Bouchoucha M, Fysekidis M, Devroede G, Raynaud J-J, Bejou B, Benamouzig R. Abdominal pain localization is associated with non-diarrheic Rome III functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(8):686–e511.
137. Spee LAA, Lisman-Van Leeuwen Y, Benninga MA, Bierma-Zeinstra SMA, Berger MY. Prevalence, characteristics, and management of childhood functional abdominal pain in general practice. *Scand J Prim Health Care*. 2013;31(4):197–202.
138. Quigley EMM, Bytzer P, Jones R, Mearin F. Irritable bowel syndrome: the burden and unmet needs in Europe. *Dig Liver Dis*. 2006;38(10):717–23.
139. Su a. M, Shih W, Presson a. P, Chang L. Characterization of symptoms in irritable bowel syndrome with mixed bowel habit pattern. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(1):36–45.
140. Yao X, Yang YS, Cui LH, Zhao KB, Zhang ZH, Peng LH, et al. Subtypes of irritable bowel syndrome on Rome III criteria: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(4):760–5.
141. Fond G, Loundou A, Hamdani N, Boukouaci W, Dargel A, Oliveira J, et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;264(8):651–60.
142. Lackner JM, Ma C, Keefer L, Brenner DM, Gudleski GD, Satchidanand N, et al. Type, Rather Than Number, of Mental and Physical Comorbidities Increases the Severity of Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1147–57.
143. Noh YW, Jung H-K, Kim S-E, Jung S-A. Overlap of Erosive and Non-erosive Reflux Diseases With Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III Criteria. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(2):148–56.
144. Bortoli N De. Overlap of functional heartburn and gastroesophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013;19(35):5787.
145. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, Moayyedi P, Quigley EM, Tytgat GNJ, et al. Diagnosis and Management of Non-Erosive Reflux Disease. The Vevey NERD

Consensus Group. *Digestion*. 2009;80(2):74–88.

146. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Casa DD, Frazzoni M, et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2685–93.

147. Agréus L, Svärdsudd K, Nyrén O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology*. 1995;109(3):671–80.

148. Talley N, Denni E, Schettler-Duncan V, Lacy B, Olden K, Crowell M. Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(11):2454–9.

149. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Etiology and distribution of headaches in two Brazilian primary care units. *Headache*. 2000;40(3):241–7.

150. Senna ER, De Barros ALP, Silva EO, Costa IF, Pereira LVB, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004;31(3):594–7.

151. Sperber AD, Atzmon Y, Neumann L, Weisberg I, Shalit Y, Abu-Shakrah M, et al. Fibromyalgia in the irritable bowel syndrome: studies of prevalence and clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(12):3541–6.

152. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol*. 2011;62(6):591–9.

153. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology*. 2002;122(4):1140–56.

154. Vu J, Kushnir V, Cassell B, Gyawali CP, Sayuk GS. The impact of psychiatric and extraintestinal comorbidity on quality of life and bowel symptom burden in functional GI disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(9):1323–32.

155. Brasil estabiliza taxas de sobrepeso e obesidade [Portal Brasil web site] [Internet]. April 30. 2014 [acesso em 2014 Nov 7]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2014/04/brasil-estabiliza-taxas-de-sobrepeso-e-obesidade>

156. Mearin F, Balboa A, Badía X, Baró E, Caldwell E, Cucala M, et al. Irritable bowel syndrome subtypes according to bowel habit: revisiting the alternating subtype. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(2):165–72.

157. Cremonini F, Lembo a. Irritable Bowel Syndrome subtypes: constipation, diarrhea...and mixed bowel pattern: *Tertium datur*. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(1):1–2.
158. Services H. Guidance for Industry Irritable Bowel Syndrome — Clinical Evaluation of Drugs for Treatment Guidance for Industry Irritable Bowel Syndrome — Clinical Evaluation of Drugs for Treatment. [Internet]. Maio 2012 [acesso em 2015 dez 15]. Disponível em <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM205269.pdf>
159. Creed F, Ratcliffe J, Fernandes L, Palmer S, Rigby C, Tomenson B, et al. Outcome in severe irritable bowel syndrome with and without accompanying depressive, panic and neurasthenic disorders. *Br J Psychiatry*. 2005;186:507–15.
160. Tillisch K, Labus JS, Naliboff BD, Bolus R, Shetzline M, Mayer E a., et al. Characterization of the Alternating Bowel Habit Subtype in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(4):896–904.
161. Muscatello MRA, Bruno A, Pandolfo G, Micò U, Stilo S, Scaffidi M, et al. Depression, Anxiety and Anger in Subtypes of Irritable Bowel Syndrome Patients. *J Clin Psychol Med Settings*. 2010;17(1):64–70.
162. Guthrie E, Creed F, Fernandes L, Ratcliffe J, Van Der Jagt J, Martin J, et al. Cluster analysis of symptoms and health seeking behaviour differentiates subgroups of patients with severe irritable bowel syndrome. *Gut*. 2003;52(11):1616–22.
163. de Medeiros MTG, Carvalho AF, de Oliveira Lima JW, Dos Santos AA, de Oliveira RB, Nobre E Souza MA. Impact of depressive symptoms on visceral sensitivity among patients with different subtypes of irritable bowel syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 2008;196(9):711–4.
164. Jung H-K, Halder S, McNally M, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, et al. Overlap of gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in the general population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(3):453–61.
165. Nagasako CK, de Oliveira Figueiredo MJ, de Souza Almeida JR, Lorena SLS, Akasaka HM, Pavan CR, et al. Investigation of autonomic function and orocecal transit time in patients with nonalcoholic cirrhosis and the potential influence of these factors on disease outcome. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(9):884–9.
166. Lorena SLS, Tinois E, Brunetto SQ, Camargo EE, Mesquita MA. Gastric emptying and intragastric distribution of a solid meal in functional dyspepsia:

- influence of gender and anxiety. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(3):230–6.
167. Haboubi NY, Hudson P, Rahman Q, Lee GS, Ross A. Small-intestinal transit time in the elderly. *Lancet (London, England)*. 1988;1(8591):933.
168. Miller MA, Parkman HP, Urbain JL, Brown KL, Donahue DJ, Knight LC, et al. Comparison of scintigraphy and lactulose breath hydrogen test for assessment of orocecal transit: lactulose accelerates small bowel transit. *Dig Dis Sci*. 1997;42(1):10–8.
169. Agrawal A, Houghton LA, Reilly B, Morris J, Whorwell PJ. Bloating and distension in irritable bowel syndrome: the role of gastrointestinal transit. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):1998–2004.
170. Ghoshal UC, Srivastava D, Ghoshal U, Misra A. Breath tests in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome in comparison with quantitative upper gut aspirate culture. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(7):753–60.
171. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(12):3503–6.
172. Lupascu a., Gabrielli M, Lauritano EC, Scarpellini E, Santoliquido a., Cammarota G, et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(11-12):1157–60.
173. Fumi AL, Trexler K. Rifaximin treatment for symptoms of irritable bowel syndrome. *Ann Pharmacother*. 2008;42(3):408–12.
174. Chen WC, Quigley EMM. Probiotics, prebiotics & synbiotics in small intestinal bacterial overgrowth: opening up a new therapeutic horizon! *Indian J Med Res*. 2014;140(5):582–4.
175. Riordan SM, Kim R. Bacterial overgrowth as a cause of irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22:669–73.
176. Seva-Pereira A, Beiguelman B. Primary lactose malabsorption in healthy Brazilian adult caucasoid, negroid and mongoloid subjects. *Arq Gastroenterol*. 1982;19(3):133–8.
177. Zhu Y, Zheng X, Cong Y, Chu H, Fried M, Dai N, et al. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of gas production and visceral sensation after lactose ingestion in a population with lactase deficiency. *Am J Gastroenterol*.

2013;108(9):1516–25.

178. Yang J, Fox M, Cong Y, Chu H, Zheng X, Long Y, et al. Lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients with diarrhoea: the roles of anxiety, activation of the innate mucosal immune system and visceral sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(3):302–11.

179. Di Stefano M, Miceli E, Mazzocchi S, Tana P, Moroni F, Corazza GR. Visceral hypersensitivity and intolerance symptoms in lactose malabsorption.

Neurogastroenterol Motil. 2007;19(11):887–95.

180. Poynard T, Hernandez M, Xu P, Couturier D, Frexinos J, Bommelaer G, Benand-Agostini H, Chaput JC RN. Visible abdominal distention and gas surface: description of an automatic method of evaluation and application to patients with irritable bowel syndrome and dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1992;4:831–6.

181. Yang J, Deng Y, Chu H, Cong Y, Zhao J, Pohl D, et al. Prevalence and Presentation of Lactose Intolerance and Effects on Dairy Product Intake in Healthy Subjects and Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(3):262–8.e1.

182. Casellas F, Aparici A, Casaus M, Rodríguez P, Malagelada JR. Subjective Perception of Lactose Intolerance Does Not Always Indicate Lactose Malabsorption. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(7):581–6.

183. Vernia P, Di Camillo M, Marinaro V. Lactose malabsorption, irritable bowel syndrome and self-reported milk intolerance. *Dig Liver Dis.* 2001;33(3):234–9.

184. Parker TJ, Woolner JT, Prevost AT, Tuffnell Q, Shorthouse M, Hunter JO. Irritable bowel syndrome: is the search for lactose intolerance justified? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13(3):219–25.

185. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR, Gilsanz V, Gould JB, et al. NIH consensus development conference statement: Lactose intolerance and health. *NIH Consens State Sci Statements.* 2010;27(2):1–27.

186. Qiao R, Huang C, Du H, Zeng G, Li L, Ye S. Milk consumption and lactose intolerance in adults. *Biomed Environ Sci.* 2011;24(5):512–7.

187. Shaikat A, Levitt MD, Taylor BC, MacDonald R, Shamliyan TA, Kane RL, et al. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. *Ann Intern Med.* 2010 Jun 15;152(12):797–803.

188. Kettunen J, Silander K, Saarela O, Amin N, Müller M, Timpson N, et al. European lactase persistence genotype shows evidence of association with increase

in body mass index. *Hum Mol Genet.* 2010 Mar 15;19(6):1129–36.

189. Corella D, Arregui M, Coltell O, Portolés O, Guillem-Sáiz P, Carrasco P, et al. Association of the LCT-13910C>T Polymorphism With Obesity and Its Modulation by Dairy Products in a Mediterranean Population. *Obesity.* 2010;19(8):1707–14.

190. Almon R, Álvarez-León EE, Serra-Majem L. Association of the European lactase persistence variant (LCT-13910 C>T polymorphism) with obesity in the Canary Islands. *PLoS One.* 2012;7(8):e43978.

191. Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto J a, Cortez AJP, Carvalho FO, Bordin JO, et al. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(1):43–9.

192. Crovella S, Brandao L, Guimaraes R, de Lima Filho JL, Arraes LC, Ventura A, et al. Speeding up coeliac disease diagnosis in the developing countries. *Dig Liver Dis.* 2007;39(10):900–2.

193. Pereira MA, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Sato MN, Damião AMC, Alencar ML, et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol.* 2006;12(40):6546–50.

194. Almeida RC, Gandolfi L, De Nazaré Klautau-Guimarães M, Ferrari Í, Sousa SMB, Abe-Sandes K, et al. Does celiac disease occur in Afro-derived Brazilian populations? *Am J Hum Biol.* 2012;24(5):710–2.

195. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of Irritable Bowel Syndrome–type Symptoms in Patients With Celiac Disease: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(4):359–65.

196. Mehdi Z, Sakineh E, Mohammad F, Mansour R, Alireza A. Celiac disease: Serologic prevalence in patients with irritable bowel syndrome. *J Res Med Sci.* 2012;17(9):839–42.

197. Emami MHP of celiac disease in patients with irritable bowel syndrome, Kouhestani S, Gholamrezaei A, Hashemi M, Mahzouni P, Raeisi M, et al. Prevalence of celiac disease in patients with irritable bowel syndrome. *Iran J Gastroenterol Hepatol.* 2008;13(3):192–7.

198. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray J a. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656–76.

199. Ianiro G, Bibbò S, Pecere S, Gasbarrini A, Cammarota G. Current

- technologies for the endoscopic assessment of duodenal villous pattern in celiac disease. *Comput Biol Med.* 2015;65:308–14.
200. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Hausken T. The relation between celiac disease, nonceliac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome. *Nutr J.* 2015;14:92.
201. Pellegrino S, Villanacci V, Sansotta N, Scarfi R, Bassotti G, Vieni G, et al. Redefining the intraepithelial lymphocytes threshold to diagnose gluten sensitivity in patients with architecturally normal duodenal histology. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(6):697–706.
202. Walker MM, Talley NJ, Prabhakar M, Pennaneac'h CJ, Aro P, Ronkainen J, et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(7):765–73.
203. Biagi F, Luinetti O, Campanella J, Klersy C, Zambelli C, Villanacci V, et al. Intraepithelial lymphocytes in the villous tip: do they indicate potential coeliac disease? *J Clin Pathol.* 2004;57(8):835–9.
204. Järvinen TT, Collin P, Rasmussen M, Kyrönpalo S, Mäki M, Partanen J, et al. Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(5):428–33.
205. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano a., Guandalini S, et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children : Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(1)1–19.
206. Cabral VLR, Patrício FRDS, Gabbay MAL, Dib SA, Miszputen SJ. Intraepithelial lymphocytes in duodenum from Brazilian adolescents with type 1 diabetes. Influence of *Helicobacter pylori*. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(5):316–20.
207. Eswaran S, Goel A, Chey WD. What role does wheat play in the symptoms of irritable bowel syndrome? *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2013;9(2):85–91.
208. Vanga R, Leffler DA. Gluten Sensitivity: Not Celiac and Not Certain. *Gastroenterology.* 2013;145(2):276–9.
209. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(3):508–14.

210. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1898–906.
211. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, Murray JA, Marietta E, O'Neill J, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology*. 2013;144(5):903–11.
212. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(1):67–75.

8. ANEXOS**ANEXO1. Questionário clínico padronizado.****PROTOCOLO SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL**

NOME: _____ HC: _____

IDADE: _____ Data de nascimento: _____ SEXO: () F () M

DATA DA 1.a consulta na gastro:

1. Critérios diagnósticos de síndrome do intestino irritável

Tempo de duração dos sintomas _____

() Dor abdominal ou desconforto recorrente

Tipo
Localização.....
Freqüência semanal.....

() Alívio após as
evacuações() Piora com
estresse() Piora com
alimentação**Horário preferencial:**

() Pós-alimentação

() Matinal

() Dor noturna

() sem horário
preferencial**Hábito intestinal:**

HI: ___ vezes ao dia _____ vezes por semana _____ vezes por mês

Alteração da consistência das fezes:

() Cíbalos () Endurecidas () Amolecidas ()

Sem alterações

() Esforço evacuatório () Urgência () Muco nas fezes

() Predomínio de diarreia

() Predomínio de constipação

() Misto

() Sensação de distensão abdominal () Flatulência ()

Borborismo

() Emagrecimento

Sintomas associados, diagnósticos associados:

Dispepsia funcional: () dor epigástrica () plenitude pós-prandial

DRGE: () Pirose () Regurgitação

Avaliação psiquiátrica.....

() Cefaléia () Fibromialgia

2. Exames laboratoriais Data (___/___/___)

Hb	Na
Htc	K
VHS	TSH
Uréia	T4Livre
Creatinina	Glicemia
Albumina sérica	
Copro:	

3. Endoscopia Digestiva Alta Data (___/___/___)

Esôfago: _____

Estômago: _____

Duodeno: _____

Teste de urease: () Positivo () Negativo

Histologia G

Estômago: Hp () Positivo () Negativo ()

Bulbo: () Normal () duodenite inespecífica ()

2ª porção: () Normal () duodenite inespecífica ()

4. TTL . Data (___/___/___)

ASC H2:..... Delta H2..... Delta glicemia Escore dos sintomas total..... Diarréia: Dor: Distensão:
--

5. TTOC. Data (___/___/___) _____ minutos

6. Supercrescimento bacteriano: () Negativo () Positivo.

() H2 expirado pós glicose 50%. Data ___/___/___.

() Outro. Data ___/___/___.

5. Colonoscopia/Retossigmoidoscopia. Data (___/___/___)

Descrição

Histologia

6. Enema opaco

7. Tratamento

ANEXO 2. Escala de Bristol**SII com constipação (tipos 1 e 2)****SII com diarreia (tipos 6 e 7)****SII mista**

Tipo I – pedaços parecidos com castanhas

Tipo II – com aparência de salsicha, pedaços unidos

Tipo III – parecida com salsicha, porém com fissuras na superfície

Tipo IV – parecida com salsicha ou cobra, lisa e amolecida

Tipo V – pedaços amolecidos com extremidades bem definidas

Tipo VI – pedaços "fofos", quebradiços, amolecidos

Tipo VII – líquida, não-sólida



ANEXO 3. Escala de ansiedade e depressão para hospital geral

ESCALA HAD

Este questionário ajudará o seu médico, a saber, como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um “X” a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentindo na última semana.

Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pense muito.

Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

- | | |
|---|--|
| A | Eu me sinto tenso ou contraído: |
| 3 | <input type="checkbox"/> A maior parte do tempo |
| 2 | <input type="checkbox"/> Boa parte do tempo |
| 1 | <input type="checkbox"/> De vez em quando |
| 0 | <input type="checkbox"/> Nunca |
| | |
| D | Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes: |
| 0 | <input type="checkbox"/> Sim, do mesmo jeito que antes |
| 1 | <input type="checkbox"/> Não tanto quanto antes |
| 2 | <input type="checkbox"/> Só um pouco |
| 3 | <input type="checkbox"/> Já não sinto mais prazer em nada |
| | |
| A | Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer: |
| 3 | <input type="checkbox"/> Sim, e de um jeito muito forte |
| 2 | <input type="checkbox"/> Sim, mas não tão forte |
| 1 | <input type="checkbox"/> Um pouco, mas isso não me preocupa |
| 0 | <input type="checkbox"/> Não sinto nada disso |
| | |
| D | Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas: |
| 0 | <input type="checkbox"/> Do mesmo jeito que antes |
| 1 | <input type="checkbox"/> Atualmente um pouco menos |
| 2 | <input type="checkbox"/> Atualmente bem menos |
| 3 | <input type="checkbox"/> Não consigo mais |

A Estou com a cabeça cheia de preocupações:
3 () A maior parte do tempo
2 () Boa parte do tempo
1 () De vez em quando
0 () Raramente

D Eu me sinto alegre:
3 () Nunca
2 () Poucas vezes
1 () Muitas vezes
0 () A maior parte do tempo

A Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:
0 () Sim, quase sempre
1 () Muitas vezes
2 () Poucas vezes
3 () Nunca

D Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:
3 () Quase sempre
2 () Muitas vezes
1 () De vez em quando
0 () Nunca

A Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um
 aperto no estômago:
0 () Nunca
1 () De vez em quando
2 () Muitas vezes
3 () Quase sempre

- D
3
2
1
0
- Eu perdi o interesse em cuidar de minha aparência:
() Completamente
() Não estou mais me cuidando como eu deveria
() Talvez não tanto quanto antes
() Me cuido do mesmo jeito que antes
- A
3
2
1
0
- Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:
() Sim, demais
() Bastante
() Um pouco
() Não me sinto assim
- D
0
1
2
3
- Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:
() Do mesmo jeito que antes
() Um pouco menos do que antes
() Bem menos do que antes
() Quase nunca
- A
3
2
1
0
- De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:
() A quase todo momento
() Várias vezes
() De vez em quando
() Não sinto isso
- D
0
1
2
3
- Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa:
() Quase sempre
() Várias vezes
() Poucas vezes
() Quase nunca

ANEXO 4. Questionário alimentar sobre os sintomas e consume de produtos lácteos

NOME:

HC:

CONSUMO DE LEITE E DERIVADOS

ALIMENTO	PORÇÃO	FREQUÊNCIA							
		Nunca/ 1x mês	2-3x mês	1x sem	2-4x sem	5-7x sem	1x dia	2-3x dia	> 3x dia
Leite integral	1 xíc cheia								
Leite desnatado ou semidesnatado	1 xíc cheia								
Creme de leite	2 colh sopa								
Iogurte natural	1 pote								
Queijos brancos (minas, requeijão, ricota)	2 fatias								
Queijos amarelos (mussarela, prato)	2 fatias								
Sorvetes cremosos									
Bolos									
Outros produtos que contenham leite									

Caso você não tome leite. Há quanto tempo e porquê?**SINTOMAS**

Quando você bebe ou ingere um dos alimentos acima, sente algum desses sintomas?

Queimação no peito	
Queimação no estômago	
Empachamento	
Estufamento na barriga	
Dor de barriga	
Diarréia	
Outros sintomas	

Peso:

Altura:

ANEXO 5. Orientações para o teste respiratório**Dieta a ser seguida no dia anterior à dosagem do H2 no ar expirado****Poderão ser ingeridos à vontade os seguintes alimentos:**

Café ou chá
 Açúcar ou adoçante
 Biscoitos de água e sal
 Margarina ou manteiga
 Queijo
 Ovo cozido ou frito
 Arroz
 Carne de vaca, frango ou peixe grelhado ou frito.

IMPORTANTE:

- Não comer nenhum alimento que não esteja na lista.
- Após o jantar ficar em jejum completo das 8 horas da noite, até o momento do teste.
- Não fumar no dia do teste.

DIETA a ser seguida no dia anterior ao teste:

		Quantidade
Café da Manhã	Chá ou café com açúcar ou adoçante Biscoito de água e sal Margarina ou manteiga Queijo Ovo cozido ou frito	À vontade 4 unidades À vontade 2 fatias 1 unidade
Almoço	Arroz Bife de carne ou frango ou peixe – grelhado ou frito Refrigerante	3 colheres À vontade 1 unidade
Jantar	Arroz Bife de carne ou frango ou peixe – grelhado ou frito Refrigerante (à 20:00 h será a última refeição do dia)	3 colheres À vontade 1 unidade
Intervalos	Café, chá, água. Biscoito de água e sal	À vontade 4 unidades
Proibido	Lactose: leite, leite condensado; Leguminosas: feijão, ervilha; Farinhas, pão, macarrão; Fibras alimentares: vegetais e verduras; Frutas e suco de frutas.	
Observações	Não comer o que não está na lista Jejum completo desde o jantar até a hora do teste; Não fumar no dia do exame	

Laboratório Especializado de Gastroenterologia – Gastrocentro – Unicamp
 Fone: 3521 8554 com Célia ou Michelle

ANEXO 7. Aprovação do Comitê**de Ética em Pesquisa da FCM-Unicamp.****FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.htmlCEP, 06/12/10
(Grupo III)**PARECER CEP:** Nº 1165/2010 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0912.0.146.000-10**I - IDENTIFICAÇÃO:****PROJETO: “SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL: ASPECTOS CLÍNICOS, ENDOSCÓPICOS E NUTRICIONAIS. ASSOCIAÇÃO COM COMORBIDADES GASTROINTESTINAIS, EXTRA-INTESTINAIS E PSICOLÓGICAS”.****PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Cristiane Kibune Nagasako Vieira da Cruz**INSTITUIÇÃO:** Gastrocentro/UNICAMP**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 11/11/2010**APRESENTAR RELATÓRIO EM: 06/12/11** (O formulário encontra-se no *site* acima).**II - OBJETIVOS**

Caracterizar clinicamente os pacientes com SII atendidos no serviço e avaliar a presença de comorbidades. Serão avaliados possíveis fatores envolvidos na fisiopatologia da SII. Será investigado a eficácia da duodenoscopia com magnificação e cromoscopia virtual para o diagnóstico de DC nos pacientes com SII.

III - SUMÁRIO

Serão avaliados 100 pacientes consecutivos atendidos no ambulatório de doenças funcionais do HC/Unicamp com diagnóstico de SII de acordo com os critérios de Roma III. Os participantes deverão responder a questionários clínicos e nutricionais, além da escala HAD para avaliação de transtornos de humor. Serão submetidos à endoscopia digestiva alta e teste do H2 expirado, exames que já fazem parte da rotina de investigação. O estudo do trânsito intestinal e a investigação de supercrescimento bacteriano serão feitos por teste respiratório (H2 expirado) após ingestão de lactulose.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem



restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 23 de novembro de 2010.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
VICE-PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

ANEXO 8.

Trabalho apresentado na categoria pôster no Digestive Disease Week (DDW). Orlando, FL. Maio, 2013.

Nagasako CK, Lorena SL, Pavan CR, Mesquita MA. Prolonged Orocecal Transit Time in Irritable Bowel Syndrome: Investigation of the Relationships With Clinical Features, Psychological Distress and Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Gastroenterology*. 2013;144(5)Suppl 1:S922.

ANEXO 9. Publicação do artigo

Rev Esp Enferm Dig. 2016 Feb;108(2):59-64.

Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities.

Kibune Nagasako C(1), Garcia Montes C(1), Silva Lorena SL(1), Mesquita MA(1).

Author information:

(1)Gastroenterology Unit, State University of Campinas, Brazil.

BACKGROUND: Irritable bowel syndrome (IBS) is classified into subtypes according to bowel habit.

OBJECTIVE: To investigate whether there are differences in clinical features, comorbidities, anxiety, depression and body mass index (BMI) among IBS subtypes.

METHODS: The study group included 113 consecutive patients (mean age: 48 ± 11 years; females: 94) with the diagnosis of IBS. All of them answered a structured questionnaire for demographic and clinical data and underwent upper endoscopy. Anxiety and depression were assessed by the Hospital Anxiety and Depression scale (HAD).

RESULTS: The distribution of subtypes was: IBS-diarrhea (IBS-D), 46%; IBS-constipation (IBS-C), 32%, and mixed IBS (IBS-M), 22%. IBS overlap with gastroesophageal reflux disease (GERD), functional dyspepsia, chronic headache and fibromyalgia occurred in 65.5%, 48.7%, 40.7% and 22.1% of patients, respectively. Anxiety and/or depression were found in 81.5%. Comparisons among subgroups showed that bloating was significantly associated with IBS-M compared to IBS-D (odds ratio-OR-5.6). Straining was more likely to be reported by IBS-M (OR 15.3) and IBS-C (OR 12.0) compared to IBS-D patients, while urgency was associated with both IBS-M (OR 19.7) and IBS-D (OR 14.2) compared to IBS-C. In addition, IBS-M patients were more likely to present GERD than IBS-D (OR 6.7) and higher scores for anxiety than IBS-C patients (OR 1.2). BMI values did not differ between IBS-D and IBS-C.

CONCLUSION: IBS-M is characterized by symptoms frequently reported by both IBS-C (straining) and IBS-D (urgency), higher levels of anxiety, and high prevalence of comorbidities. These features should be considered in the clinical management of this subgroup.

Editorial sobre o artigo:

Mearin Manrique F. Irritable bowel syndrome (IBS) subtypes: Nothing resembles

less an IBS than another IBS. Rev Esp Enferm Dig. 2016 Feb;108(2):57-8.