



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Karla Priscilla Carvalho de Azevedo Araujo

**FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL: UMA REVISÃO
NARRATIVA**

Florianópolis
2022

Karla Priscilla Carvalho de Azevedo Araujo

**FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL: UMA REVISÃO
NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao
Curso de Graduação em Nutrição do Centro
de Ciências da Saúde da Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito parcial para
a obtenção do título de Graduado em Nutrição

Orientadora: Profa. Dra. Luciana da
Conceição Antunes

Florianópolis
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Araujo, Karla Priscilla Carvalho de Azevedo
Fisiopatologia da síndrome do intestino irritável: uma
revisão narrativa. / Karla Priscilla Carvalho de Azevedo
Araujo ; orientadora, Prof. Dra. Luciana da Conceição
Antunes , 2022.
37 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Síndrome do Intestino Irritável. 3.
Fisiopatologia. I. , Prof. Dra. Luciana da Conceição
Antunes. II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Graduação em Nutrição. III. Título.

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA DA ORIENTADORA

Eu, Luciana da Conceição Antunes, professora do Curso de Graduação em Nutrição, lotada no Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), declaro anuência com esta versão final do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) da aluna Karla Priscilla Carvalho de Azevedo Araujo, submetida ao Repositório Institucional da UFSC.

Florianópolis, 07 de dezembro de 2022.

Profa. Dra. Luciana da Conceição Antunes
Orientadora do TCC



\\c:\stnu\...
CPF: ...880.060...
Data: 01/12/2022 11:31:51-0300
Luciana da Conceição Antunes
Documento assinado digitalmente

*À minha mãe,
Elizabeth Carvalho de Azevedo,
sua subversividade me trouxe até aqui.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, fim para qual todas as coisas foram criadas, por me sustentar até aqui. Os anos de graduação são a materialização de que todas as coisas realmente colaboram para o bem daqueles que O ama.

Agradeço minha família. Elizabeth, minha mãe, obrigada por sempre acreditar na educação e confiar desde muito nova que esse era o caminho eficaz de transformação pessoal e social, obrigada por nunca acreditar que estudar não era coisa de mulher. A educação transformou sua vida e transforma a minha. Marcelo, meu irmão, obrigada por toda a abdicação durante todos esses anos, por vibrar a cada conquista e por torcer incansavelmente pelo meu futuro. Francisco (*in memoriam*), tio e figura paterna, obrigada pelos valores que me ensinou, sua vida influencia minhas decisões de vida até hoje, cada paciente que passa por mim, recebe um pouco de você. Eu amo vocês, *we did it!*

Bruno Zirke, Débora Rios, Izabel Cardoso, Karoliny Rosa e Richard Filipini, obrigada por serem os melhores parceiros durante a faculdade, por cada trabalho, cada mensagem de lembrete, cada discussão de caso e por estarem no moodle quando eu não podia, se eu cheguei aqui é porque vocês não exitaram em me ajudar!

Luciana da Conceição Antunes, obrigada por ser a melhor orientadora que eu poderia ter nesses anos de faculdade e nos próximos que virão, se hoje eu consigo olhar mais longe no horizonte da ciência - sem *tigrice* - é porque você me ensinou o caminho.

Agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), por toda a estrutura disponibilizada para proporcionar uma formação de qualidade.

RESUMO

A síndrome do intestino irritável (SII) é um transtorno gastrointestinal funcional caracterizado por dor, distensão, desconforto abdominal e alterações na evacuação. A SII apresenta um curso crônico, marcado por crises intermitentes, avaliações diagnósticas repetidas, o que culmina na exposição do paciente a complicações relacionadas a procedimentos diagnósticos e cirúrgicos envolvidos no prognóstico da doença. Apesar de vários mecanismos patogênicos propostos, a fisiopatologia da SII segue sem completa elucidação. Acredita-se que fatores genéticos e ambientais, hipersensibilidade visceral, alterações na microbiota intestinal, bem como no *cross-talk* intestino-cérebro e fatores psicológicos estejam envolvidos. Diante disso, o presente estudo objetivou realizar uma revisão narrativa da literatura acerca da fisiopatologia da SII a fim de auxiliar na compreensão de possíveis conexões fisiopatológicas entre as complexas vias neurobiológicas de mecanismos patogênicos propostos, os quais, parecem perder mecanismos de resiliência frente às demandas internas e externas.

Palavras chaves: Síndrome do Intestino Irritável (SII). Fisiopatologia. Transtorno Gastrointestinal. Dor. Neurobiologia.

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS) is a gastrointestinal disease characterized by pain, distention, abdominal discomfort, and changes in evacuation. IBS has a chronic course, marked by intermittent crises, repeated diagnostic evaluations, which culminate in the patient's exposure to procedure-related complications. Despite several proposed pathogenic mechanisms, the pathophysiology of IBS remains unclear. Genetic and environmental factors, visceral hypersensitivity, changes in gut microbiota as well as gut-brain cross-talk, and psychological factors are thought to be involved. Therefore, the present study aimed to carry out a narrative review of the literature on the pathophysiology of IBS in order to assist in the understanding of possible pathophysiological connections between the complex neurobiological pathways of proposed pathogenic mechanisms, which seem to lose resilience mechanisms in the face of internal demands and external.

Keywords: Irritable bowel syndrome (IBS). Pathophysiological. Gastrointestinal Disease. Pain. Neurobiology.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVOS.....	11
2.1 OBJETIVO GERAL.....	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
3 METODOLOGIA.....	12
4 REVISÃO DA LITERATURA.....	13
4.1. DEFINIÇÃO E EVOLUÇÃO DIAGNÓSTICA.....	13
4.2. EPIDEMIOLOGIA.....	14
4.3. IMPACTO, CURSO E PROGNÓSTICO.....	15
4.4. FISIOPATOGENIA.....	16
4.5. FATORES GENÉTICOS.....	16
4.6. FATORES AMBIENTAIS.....	17
4.6.1. Composição da dieta	17
4.6.2. Alterações e transtornos do sono	18
4.7. ALTERAÇÕES NA MICROBIOTA INTESTINAL	18
4.8. ALTERAÇÕES NA MOTILIDADE INTESTINAL E HIPERSENSIBILIDADE VISCERAL	19
4.9. PROCESSO DE PLASTICIDADE MAL-ADAPTATIVA.....	21
4.10. FATORES PSICOLÓGICOS	22
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

A síndrome do intestino irritável (SII) é um transtorno gastrointestinal funcional caracterizado por dor, distensão, desconforto abdominal e alterações na evacuação (LACY *et al.* 2016). A SII apresenta um curso crônico, marcado por crises intermitentes, avaliações diagnósticas repetidas, o que culmina na exposição do paciente a complicações relacionadas a procedimentos diagnósticos e cirúrgicos (EL-SERAG, PILGRIM; SCHOENFELD, 2004). Lovel e Ford, 2012 estimaram em uma metanálise o relato de sintomas compatíveis com a SII em 11% da população geral, variando a prevalência de 1,1% a 45% em estudos individuais. Indivíduos com SII são mais propensos a utilizar recursos de saúde do que aqueles sem sintomas gastrointestinais (TALLEY *et al.* 1995), representando um ônus financeiro significativo para os serviços de saúde. Foi estimado que a SII é responsável por pelo menos 3% de todas as consultas na atenção primária (W. G. THOMPSON *et al.* 2000).

Apesar de muitos mecanismos patogênicos propostos, a fisiopatologia da SII ainda não foi completamente elucidada. Embora não haja anormalidades estruturais, anatômicas ou fisiológicas conhecidas que expliquem os sintomas da SII, a sua natureza funcional vem sendo contestada por estudos recentes, os quais sugerem existir vários mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

Acredita-se que fatores genéticos e ambientais, hipersensibilidade visceral, alterações na microbiota intestinal, bem como no *cross-talk* intestino-cérebro e fatores psicológicos estejam envolvidos. Propõe-se que a dor abdominal na SII esteja relacionada à hipersensibilidade visceral, devido à sensibilização anormal do sistema nervoso periférico e central. Estudos de neuroimagem evidenciaram que pacientes com SII demonstram uma maior ativação de regiões cerebrais associadas às vias de processamento da dor (MERTZ *et al.* 2000; BONAZ *et al.* 2000), não somente ao que tange a nocicepção *per se*, mas também aos domínios cognitivo-avaliativo e afetivo-motivacionais, os quais constituem a neuromatriz da dor (ELSENBRUCH, ROSENBERGER, BINGEL, *et al.*, 2010; ELSENBRUCH, ROSENBERGER, ENCK, *et al.*, 2010; LARSSON *et al.*, 2012)..

Ante o exposto, justifica-se a presente pesquisa de abordagem bibliográfica sobre a revisão narrativa a elucidação da fisiopatologia da SII, sobretudo no que tange os mecanismos associados às complexas vias neurobiológicas, principalmente mecanismos de dor e desconforto abdominal, bem como viabilizar no futuro base racional para estudos destinados a melhorar a resposta terapêutica destes pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa da literatura sobre a fisiopatologia da SII, auxiliando na sua elucidação e na compreensão de possíveis conexões entre as complexas vias neurobiológicas envolvidas na SII.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir o conceito de SII;
- Epidemiologia, impacto e prognóstico da doença;
- Elencar as principais vias neurobiológicas associadas à fisiopatologia da SII.

3 METODOLOGIA

A presente revisão narrativa utilizou-se de artigos publicados em periódicos de revistas nacionais e internacionais realizadas em sites de instituições públicas e privadas, bases de dados como PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Medline, entre outras. As buscas foram realizadas utilizando a descrição “síndrome do intestino irritável”, para refinamento da busca foram associadas as palavras chaves “fisiopatologia”, “dor”, “sensibilização central”, “epidemiologia”, “diagnóstico”. Os termos foram utilizados em inglês e português. Dessa forma, foi possível realizar o levantamento de informações sobre:

- O conceito de SII;
- Epidemiologia, impacto e prognóstico da doença;
- Elencar as principais vias neurobiológicas associadas à fisiopatologia da SII.

O critério de inclusão foi artigos publicados em periódicos indexados relacionados à temática do presente estudo, publicados em língua portuguesa e inglesa, com texto completo disponível na plataforma de pesquisa.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1. DEFINIÇÃO E EVOLUÇÃO DIAGNÓSTICA

A SII é um transtorno gastrointestinal funcional caracterizado por dor, distensão, desconforto abdominal e alterações na evacuação (LACY *et al.* 2016). A SII apresenta um curso crônico, marcado por crises intermitentes, avaliações diagnósticas repetidas, o que culmina na exposição do paciente a complicações relacionadas a procedimentos (EL-SERAG, PILGRIM; SCHOENFELD, 2004).

Nos últimos 40 anos, uma série de critérios diagnósticos, baseados em sintomas, foram desenvolvidos na tentativa de viabilizar um diagnóstico clínico positivo para SII sem a necessidade de recorrer a investigações invasivas do trato gastrointestinal (TGI) para exclusão de doenças orgânicas. Isso inclui os critérios de *Manning*, o sistema de pontuação de *Kruis* e os critérios de Roma.

Os critérios de *Manning* foram descritos pela primeira vez em 1978 (PEARSON; OPENSHAW, 1978), quando se observou que indivíduos com diagnóstico estabelecido de SII (ou seja, após exclusão de diagnóstico diferencial para outras doenças do TGI inferior) apresentavam maior probabilidade de relatar certos sintomas individuais distintos daqueles presentes nas doenças exclusivamente orgânicas. Tais sintomas abrangiam: dor abdominal inferior, aliviada pela evacuação; alteração na frequência ou forma de fezes, associada ao início da dor abdominal; distensão visível relatada pelo paciente; passagem de muco pelo reto e sensação de evacuação incompleta. Embora três ou mais destes critérios sejam mais frequentemente utilizados na prática clínica como ponto de corte para diagnosticar a SII, os autores não recomendaram, tampouco, validaram um número específico de critérios a ser utilizados.

Já o sistema de pontuação de *Kruis* é um modelo estatístico (KRUIS *et al.* 1984), usado para prever a probabilidade de um paciente ter SII. Inclui uma combinação de sintomas relatados pelo paciente, sinais registrados pelo médico e exames laboratoriais (hemograma e taxa de sedimentação de eritrócitos). O ponto de corte maior ou igual a 44 é usado para definir a presença de SII. O modelo é complexo, o que justifica e se compreende a sua baixa aplicabilidade na prática clínica.

Por último, os critérios de Roma foram propostos pela primeira vez em 1990 (DROSSMAN *et al.*, 1990). Esses critérios derivaram de um processo de consenso realizado

entre um grupo multinacional de especialistas na área de distúrbios gastrointestinais funcionais e foram revisados em 1999 (THOMPSON *et al.*, 1999) e, novamente, em 2006 (LONGSTRETH *et al.*, 2006), para produzir os critérios de Roma II e Roma III, respectivamente. A sua elaboração justificou-se, pois permitiria um diagnóstico mais acurado da SII, auxiliando no desenvolvimento de terapias específicas, padronizando a seleção de pacientes para ensaios clínicos de novas terapias e reduziria a solicitação de testes diagnósticos desnecessários (DROSSMAN, 2006). Na última revisão proposta em 2016, (Roma IV) (LACY *et al.*, 2016), a SII consiste em dor abdominal recorrente associada à evacuação ou alteração nos hábitos intestinais.

Do ponto de vista da pesquisa clínica, os critérios de Roma se tornaram cada vez mais importantes nos últimos 20 anos. Embora o processo envolvido no desenvolvimento e revisão desses critérios tenha sido rigoroso, ele foi, em grande parte, fundamentado em revisão da literatura, a fim de permitir que um painel de especialistas chegue a uma opinião de consenso e não baseado em resultados de rigorosos estudos prospectivos de validação. Os critérios de Roma permitem a subtipagem de indivíduos com SII de acordo com a anormalidade predominante no padrão de fezes experimentado: constipação; diarreia; ou padrão intestinal misto. Cabe ressaltar que definir o subtipo é essencial, pois permite o direcionamento no tratamento do sintoma mais prevalente, otimizando a resposta terapêutica.

4.2. EPIDEMIOLOGIA

Uma metanálise estimou o relato de sintomas compatíveis com a SII em 11% da população geral (LOVELL; FORD, 2012b). A prevalência em estudos individuais varia de 1,1% a 45%. Tal variabilidade substancial relatada é parcialmente explicada por diferenças culturais, étnicas e genéticas entre os países, bem como pelo emprego de diferentes critérios diagnósticos para SII.

Estudos baseados na comunidade demonstram uma prevalência consistentemente mais alta quando os critérios de Manning são usados, em comparação aos critérios de Roma (AGRÉUS *et al.*, 2000; HUNGIN *et al.*, 2003; HILLILÄ; FÄRKKILÄ, 2004; MEARIN *et al.*, 2001). Essa diferença pode existir porque os últimos critérios são mais restritivos e exigem uma duração mínima dos sintomas de três meses. A prevalência também pode variar de acordo com a demografia da população em estudo. A SII é mais comum em mulheres (LOVELL; FORD, 2012a) e indivíduos mais jovens (LOVELL; FORD, 2012b), e possui

evidências conflitantes quanto ao efeito do status socioeconômico (MEARIN *et al.*, 2001; HUSAIN *et al.*, 2008; LEE *et al.*, 2009; LI, *et al.*, 2003). A prevalência de SII parece ser comparável entre as nações ocidentais e as do mundo em desenvolvimento e do extremo oriente (LAU *et al.*, 2002; GWEE *et al.*, 2004; SEGAL; WALKER, 1984; OKEKE *et al.*, 2009; KHADEMOLHOSSEINI *et al.*, 2011), apesar de haver menos dados disponíveis nessas últimas regiões.

Estudos brasileiros de prevalência são escassos, sendo constituídos a partir de pequenas amostras em populações específicas, cuja prevalência situa-se entre 13,5% e 27,4% (Passos, 2006). A prevalência da SII permanece relativamente estável por curtos períodos de tempo (MEARIN *et al.*, 2004; AGRÉUS *et al.*, 1995; WILLIAMS *et al.*, 2006), apresentando resolução dos sintomas em alguns indivíduos, acompanhada pelo aparecimento de novos sintomas em outros. Todavia, os indivíduos alteram seu subgrupo, conforme definido pelo padrão predominante de fezes (DROSSMAN *et al.*, 2005).

Estudos longitudinais de maior duração, relataram um aumento na prevalência após 7 e 10 anos de acompanhamento (AGRÉUS *et al.*, 2001; FORD *et al.*, 2008). A incidência da SII é pouco relatada. Em um estudo longitudinal realizado na Suécia, a incidência de três meses foi de 0,2% (AGRÉUS *et al.*, 1995). Uma revisão de registros médicos de uma amostra aleatória de residentes do Condado de *Olmsted*, Minnesota, estimou que a incidência da SII diagnosticada clinicamente era de 2/1000 adultos por ano (LOCKE *et al.*, 2004). Como muitas pessoas com SII não procuram atendimento médico, a verdadeira incidência pode ter sido subestimada. Em outro estudo, com uma amostra populacional de quase 4000 indivíduos do Reino Unido, a incidência foi de 1,5% ao ano durante um período de 10 anos de acompanhamento (FORD *et al.*, 2008).

4.3. IMPACTO, CURSO E PROGNÓSTICO

Indivíduos com SII são mais propensos a utilizar recursos de saúde do que aqueles sem sintomas gastrointestinais (TALLEY *et al.*, 1995), representando um ônus financeiro significativo para os serviços de saúde. Foi estimado que a SII é responsável por pelo menos 3% de todas as consultas na atenção primária (THOMPSON *et al.*, 2000), onde a maioria é diagnosticada e gerenciada neste nível de assistência (YAWN *et al.*, 2001). Porém, uma proporção significativa será encaminhada para uma especialista em algum momento (HUNGIN *et al.*, 2003; KOLOSKI *et al.*, 2003; OKEKE *et al.*, 2009; THOMPSON *et al.*,

1999; JONES; LYDEARD, 1992). A condição representa entre 10% e 25% do tempo de um gastroenterologista no ambulatório (SHIVAJI; FORD, 2014; HARVEY *et al.*, 1983) e o tratamento médico é considerado insatisfatório. Nos Estados Unidos, os custos diretos atribuíveis à SII no ano de 2004 foram próximos a US \$1 bilhão (EVERHART; RUHL, 2009).

Contrariando recomendações de diretrizes e organizações médicas para que o diagnóstico da SII seja feito apenas com base clínica (SPILLER *et al.*, 2007; FORD *et al.*, 2014; HOOKWAY *et al.*, 2015), muitos médicos nos cuidados primários e secundários ainda consideram a SII como um diagnóstico de exclusão (MAY *et al.*, 2004; SHIVAJI; FORD, 2015; SPIEGEL *et al.*, 2010). Tal abordagem é presumivelmente adotada na tentativa de tranquilizar o paciente e o médico devido à incerteza potencial que pode envolver o diagnóstico (MAY *et al.*, 2004). Além disso, pacientes com SII são mais propensos a serem submetidos a procedimentos cirúrgicos desnecessários, com taxas de colecistectomia, apendicectomia e histerectomia duas a três vezes maiores do que as observadas nos controles sem SII (LONGSTRETH; YAO, 2004).

4.4. FISIOPATOGENIA

Apesar de muitos mecanismos patogênicos propostos, a fisiopatologia da SII ainda não foi completamente elucidada. Embora não haja anormalidades estruturais, anatômicas ou fisiológicas conhecidas que expliquem os sintomas da SII, a sua natureza funcional vem sendo contestada por estudos recentes, os quais sugerem existir vários mecanismos fisiopatológicos subjacentes. Assim, o conceito de que a SII não possui explicação orgânica subjacente pode estar desatualizado. Apesar da etiologia da SII ainda não ter sido completamente elucidada, acredita-se que fatores genéticos e ambientais, hipersensibilidade visceral, microbiota intestinal, alterações no *cross-talk* intestino-cérebro e fatores psicológicos estejam envolvidos (FORD; LACY; TALLEY, 2017). Várias dessas etiologias propostas são discutidas abaixo.

4.5. FATORES GENÉTICOS

A SII mostra-se agregada dentro das famílias. Familiares de um paciente com SII têm cerca de três vezes mais chances de relatar sintomas compatíveis com SII do que parentes do cônjuge do paciente (SIAH *et al.*, 2018). Se isso se deve à suscetibilidade genética, ao ambiente compartilhado da infância ou ao comportamento aprendido da doença, ainda não está claro. Vários genes candidatos têm sido estudados, cujos resultados são conflitantes e sua importância clínica é discutível. A maioria dos estudos genéticos na SII tem sido dificultada, em virtude de pequenas amostras.

Entretanto, uma recente metanálise, avaliando estudos de associação genômica ampla (GWA) para SII, confirmou que os polimorfismos do TNFSF15 se associaram ao aumento do risco de SII, enquanto o polimorfismo da IL10 (rs1800896) associou-se à diminuição do risco de SII. Os achados podem oferecer algumas ideias sobre polimorfismos de fatores de inflamação, os quais podem afetar a suscetibilidade da SII. Além disso, a análise também enfatiza a importância dos critérios de diagnóstico e homogeneidade do fenótipo nos estudos genéticos da SII (ZHU *et al.*, 2019).

4.6. FATORES AMBIENTAIS

4.6.1. Composição da dieta

Frequentemente, muitos pacientes com SII relatam problemas com alguns alimentos específicos, como leite e derivados, trigo, cafeína, certas carnes, repolho, cebola, ervilha / feijão, temperos quentes, frituras, produtos defumados e bebidas alcoólicas (EL-SALHY *et al.*, 2012; MONSBAKKEN; VANDVIK; FARUP, 2006). No entanto, a importância dos fatores alimentares na SII é controversa. Estudos detalhados das relações entre dieta e sintomas na SII são limitados e conflitantes (EL-SALHY *et al.*, 2016; 2014).

Sendo assim, o interesse no efeito de componentes da dieta na patogênese da SII aumentou nos últimos anos. A maioria dos pacientes com SII relatam que a ingestão de alimentos induz a manifestação ou piora dos sintomas (ALGERA; COLOMIER; SIMRÉN, 2019; BÖHN *et al.*, 2013; SIMRÉN *et al.*, 2001). Experimentos, por meio de refeições teste, demonstraram a indução de sintomas (POSSERUD *et al.*, 2013; LE NEVÉ *et al.*, 2016).

Apesar da seletividade alimentar de pacientes com SII, não foram observadas associações entre o consumo energético, o percentual de proteínas, carboidratos e lipídeos e a

prevalência de SII independentemente da região geográfica e do sexo dos participantes estudados. Todavia, a proporção proteica foi positivamente associada à prevalência de SII, quando aplicado os critérios diagnósticos de Roma III ($r = 0.569$), sugerindo que o critério diagnóstico adotado parece ser um importante viés na correlação encontrada. Ainda, pacientes com SII não diferem quanto ao número de refeições ou padrão da refeição de seus controles saudáveis (ØSTGAARD *et al.*, 2012). Entretanto, a dieta de pacientes com SII apresenta reduzido teor de β -caroteno, retinol, riboflavina, cálcio, magnésio e fósforo (ØSTGAARD *et al.*, 2012).

4.6.2. Alterações e transtornos do sono

Há evidências prévias de que pacientes com SII comumente apresentam transtornos do sono (BURR *et al.*, 2019). A prevalência de transtornos do sono entre indivíduos com SII varia de 7,1% a 73,9% (WANG; DUAN, DUAN, 2018). Uma metanálise que analisou 36 estudos, totalizando 63620 participantes, evidenciou que a prevalência de transtornos do sono é maior em indivíduos com o diagnóstico de SII quando comparados a controles saudáveis, sendo estimada em 37.6% (95% CI: 31.4% a 44.3%). Contudo, cabe ressaltar que a prevalência de transtorno do sono na SII pode diferir dependendo da área geográfica, idade, sexo, ocupação e critério diagnóstico adotado para SII (WANG; DUAN; DUAN 2018).

Ademais, tem sido relatado que transtornos do sono podem estar associados a maior severidade dos sintomas gastrointestinais (KIM *et al.*, 2018; BUCHANAN *et al.*, 2014; HEITKEMPER *et al.*, 2016). A determinação sérica de metabólitos do Triptofano no período noturno em estudos pode direcionar pistas relacionadas a estresse e transtorno do sono com SII (BURR *et al.*, 2019).

4.7. ALTERAÇÕES NA MICROBIOTA INTESTINAL

O paciente diagnosticado com SII pode apresentar alterações na microbiota intestinal, supercrescimento bacteriano do intestino delgado, alergias alimentares, intolerâncias ou reações devido ao consumo de alimentos específicos como carboidratos, oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis (FODMAPs) (HAYES *et al.*, 2014). O desenvolvimento da SII pode ocorrer após uma infecção intestinal que produz inflamação no

lúmen do intestino, essa inflação provoca o aumento da permeabilidade do lúmen permitindo a absorção de elementos externos como produtos químicos, agentes infecciosos, antígenos alimentares que se alojam no espaço subepitelial e produzem inflamação localizada (FORD; LACY; TALLEY, 2017). Esse processo inflamatório gerará como sintomatologia dor abdominal e alterações da motilidade gastrointestinal (acelerando ou retardando) devido à liberação de mediadores inflamatórios (MCKEE; QUIGLEY, 1993). Além disso, as alterações na microbiota geram um processo de fermentação mais agudo, produzindo flatulência e causando distensão abdominal e inchaço, bem como alterando a motilidade do cólon.

4.8. ALTERAÇÕES NA MOTILIDADE INTESTINAL E HIPERSENSIBILIDADE VISCERAL

Acredita-se que alterações na motilidade gastrointestinal desempenhem um importante papel na SII. Estudos prévios evidenciaram retardo do esvaziamento gástrico (STANGHELLINI *et al.*, 2002), anormalidades no intestino delgado, bem como no tempo de trânsito colônico (CANN *et al.*, 1983) e aumento na motilidade colônica em resposta à ingestão de refeições no SII (MCKEE; QUIGLEY, 1993). No entanto, tais anormalidades não são patognomônicas, uma vez que nem sempre são reproduzíveis, não podem ser usadas para auxiliar no diagnóstico e variam de paciente para paciente. Parte dessa variabilidade pode estar relacionada ao padrão predominante de fezes apresentado pelo paciente, mas como esse padrão não apresenta grande estabilidade durante o acompanhamento (DROSSMAN *et al.*, 2005), é possível que os próprios distúrbios mudem com o tempo.

Propõe-se que a dor abdominal na SII esteja relacionada à hipersensibilidade visceral, devido à sensibilização anormal do sistema nervoso periférico e central. Estudos de neuroimagem evidenciaram que pacientes com SII demonstram uma maior ativação de regiões cerebrais associadas às vias de processamento da dor (MERTZ *et al.* 2000; BONAZ *et al.* 2000), não somente ao que tange a nocicepção *per se*, mas também aos domínios cognitivo-avaliativo e afetivo-motivacionais, os quais constituem a neuromatriz da dor (ELSENBRUCH, ROSENBERGER, BINGEL, *et al.*, 2010; ELSENBRUCH, ROSENBERGER, ENCK, *et al.*, 2010; LARSSON *et al.*, 2012). Uma metanálise que resumiu estudos anteriores nessa área sugeriu maior conscientização ou atenção a sintomas ou estímulos gastrointestinais, bem como atividade reduzida de áreas do córtex envolvidas na

inibição ou regulação negativa das respostas evocadas naqueles com SII (TILLISCH; MAYER; LABUS, 2011).

A causa dessa hipersensibilidade sensorial tem sido atribuída ao fenômeno denominado sensibilização central (SC), cujo processo central consiste na desregulação dos sistemas que modulam a excitabilidade cortical. A síndrome de sensibilização central (SSC) é uma constelação de sintomas, associados a processos de plasticidade mal adaptativo marcado pelo aumento da responsividade dos neurônios e da neuroglia do sistema nervoso central aos estímulos dolorosos, desregulação dos neurotransmissores e receptores envolvidos nos processos de sinalização da dor, reduzida inibição e alterações estruturais que perpetuam o estado de hiperexcitabilidade. (MENSE; GERWIN, 1989; CLAUW, 2015)

A SSC caracteriza-se como uma consequência de alterações do sistema nervoso central, as quais amplificam a sensibilidade da membrana excitatória e sua eficiência sináptica e reduzem a atividade inibitória. (CAUMO, 2017). Além da SII, uma série de síndromes dolorosas cursam com SSC, como por exemplo, cefaleia crônica, fibromialgia, dor temporomandibular e síndrome da dor pélvica, que têm sintomas em comum, sendo o mais importante a dor crônica de difícil manejo clínico. Apesar do quadro algíco persistente (diferindo quanto a sua localização primária, evidentemente), tais síndromes compartilham manifestações clínicas como fadiga, distúrbios de sono, tontura, alterações cognitivas (déficit de atenção, memória e concentração), sintomas depressivos, ansiosos e irritabilidade (LOVELL; FORD, 2012a).

Sendo assim, além do aumento na prevalência de manifestações psicológicas coexistentes, como ansiedade e depressão (HENNINGSEN; ZIMMERMANN; SATTEL, 2003; PATEL *et al.*, 2015), tais observações levaram alguns autores a propor que a SII é um distúrbio cerebral da função intestinal (TANAKA *et al.*, 2011), cujo efeito *top-down* medeia as manifestações intestinais. Por outro lado, as evidências epidemiológicas demonstram que, em pelo menos um subconjunto de pacientes, os sintomas da SII surgem primeiro e somente mais tarde os sintomas psicológicos manifestam-se, sugerindo que, nesses indivíduos, os distúrbios gastrointestinais podem ser os fatores subjacentes ao transtorno de humor (KOLOSKI *et al.*, 2012). Em um estudo que utilizou entrevistas estruturadas para avaliar a presença de SII e transtornos psiquiátricos, observou-se que 40% dos indivíduos apresentavam transtorno de humor e quase 25% sintomas de ansiedade desenvolvidos após o diagnóstico de SII (SYKES *et al.*, 2003).

4.9. PROCESSO DE PLASTICIDADE MAL-ADAPTATIVA

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é reconhecido como um importante modulador do processo nociceptivo no SNC (BHAVE; GHODA; HOFFMAN, 1999; TENG; HEMPSTEAD, 2004). Notavelmente, células não neuronais, como células epiteliais intestinais, também secretam BDNF (LOMMATZSCH *et al.*, 1999). De fato, o BDNF está associado na modulação de diversas síndromes dolorosas, sobretudo naquelas associadas a um maior grau de sensibilização central (LOMMATZSCH *et al.*, 1999).

No intestino, o BDNF atua no aumento do reflexo peristáltico, promovendo motilidade (BOESMANS *et al.*, 2008; GRIDER *et al.*, 2006). Já foi demonstrado que pacientes com SII apresentam significativo aumento nos níveis de BDNF na mucosa colônica em relação a controles saudáveis. A exacerbada expressão do BDNF colônico pode ser induzida pela alta atividade da protease serina nas fezes de pacientes com SII, tipo diarreica e está significativamente correlacionado com a severidade e a frequência da dor abdominal (WANG *et al.*, 2015; YU *et al.*, 2012). Sabe-se que as células enterogliais (EGCs) possuem morfologia e função semelhantes aos astrócitos no cérebro e formam uma extensa rede celular por toda a parede intestinal (RÜHL, 2005). A rede EGC, conectando o epitélio intestinal e o sistema nervoso entérico sub-mucoso (SNE) desempenha um papel importante na manutenção da homeostase intestinal (SAVIDGE; SOFRONIEW; NEUNLIST, 2007; GULBRANSEN; SHARKEY, 2012). Estudos recentes indicaram que a função EGC pode ser profundamente alterada por uma gama de fatores, como citocinas pró-inflamatórias (CIRILLO *et al.*, 2011), bactérias (TURCO *et al.*, 2014) e neurotransmissores (BOESMANS *et al.*, 2013). Assim, as EGCs podem sofrer um processamento dinâmico sob condições patológicas e servir sobrepostas, como modular a função da barreira intestinal, imunidade da mucosa e neurotransmissão entérica por meio da liberação de várias substâncias (GULBRANSEN; SHARKEY, 2012).

Achados prévios demonstraram que o BDNF parece não atuar diretamente na excitabilidade dos nervos entéricos, mas que pode aumentar sua sensibilidade química (BOESMANS *et al.*, 2008; CHEN *et al.*, 2012). Com base nesses achados, a influência do BDNF na mecano sensibilidade do nervo entérico foi investigada, confirmando que o aumento do BDNF colônico pode contribuir para a hipersensibilidade visceral em pacientes com SII, cujo mecanismo, provavelmente, dê-se através da interação com a unidade nervosa EGC-entérica.

Portanto, há, pelo menos, três mecanismos possíveis pelos quais o BDNF da mucosa colônica pode afetar a hipersensibilidade visceral: (i) efeito direto nas fibras do nervo entérico, (ii) ação através da interação com os EGCs e (iii) ação através de outras células da mucosa. Primeiramente, descobriu-se que o GFAP, um marcador de ativação de EGC, juntamente com TrkB e SP expresso por EGCs, encontrava-se significativamente aumentado na mucosa colônica de pacientes com SII, sendo que tal aumento foi positivamente correlacionado com os escores de dor abdominal. A seguir, um experimento prova de conceito revelou que a ativação das EGC (que é BDNF dependente) está envolvida no processo de indução da hipersensibilidade visceral e que o BDNF per se também pode atuar sinergicamente com as EGC, amplificando a sensibilidade do nervo entérico à estimulação química ou mecânica. Embora esse experimento tenha sido realizado com nervos de ratos, os resultados estão de acordo com publicações anteriores de que o BDNF não ativa diretamente a sinalização da ENS de porco, mas aumenta os efeitos excitatórios induzidos por outros neurotransmissores (BOESMANS *et al.*, 2008; CHEN *et al.*, 2012), sugerindo uma consistência funcional do BDNF nos intestinos entre diferentes espécies.

Por fim, partindo do racional de que o receptor de tirosina quinase B (TrkB), o receptor de alta afinidade do BDNF (REICHARDT, 2006) é expressado nas EGCs de humanos (HOEHNER *et al.*, 1996) e de ratos (LEVANTI *et al.*, 2009) explorou-se uma possível relação funcional entre o BDNF e as EGCs, em que experimentos *in vitro* com linhagens de células EGC, confirmaram que a via TrkB-PLC γ 1 pode mediar a ativação de EGC induzida por BDNF (WANG *et al.*, 2016). Portanto, parece que o BDNF intestinal sozinho dificilmente induz dor espontânea na SII, mas provavelmente contribui para a amplificação da sensibilidade química e mecânica do nervo.

4.10. FATORES PSICOLÓGICOS

A sobreposição entre depressão e afecções funcionais gastrointestinais (AFG) é estimada ocorrer em cerca de 30% dos casos, sendo que os transtornos de ansiedade são as comorbidades psiquiátricas mais comuns em pacientes com AFG (VAN OUDENHOVE *et al.*, 2016; LEE *et al.*, 2015; LEE, C. *et al.*, 2017). Sabe-se que fatores psicológicos influenciam os sintomas da SII, modificando o curso da doença e contribuindo para desfechos clínicos insatisfatórios (DROSSMAN, 2016).

Muitos pacientes com SII consideram que a comida é a causa ou um importante gatilho de seus sintomas intestinais (BÖHN *et al.*, 2013) e que o desconforto intestinal percebido está relacionado à intolerância alimentar. De fato, essa possível relação muitas vezes promove significativas mudanças na dieta usual dos indivíduos afetados, gerando um padrão alimentar bastante restritivo. Sabe-se ainda que, em alguns pacientes, a restrição aumenta o risco de desnutrição (HAYES *et al.*, 2014). Além disso, o risco de restrição alimentar é provavelmente maior no subgrupo de pacientes com SII nos quais os sintomas de SII estão associados a sintomas gastrointestinais superiores (GI), principalmente dispepsia funcional, mas também doença do refluxo gastroesofágico (HAYES *et al.*, 2014).

Contudo, na prática clínica, às vezes é desafiador determinar se essa restrição alimentar se relaciona apenas ao papel desencadeador da ingestão de alimentos no início dos sintomas da SII ou se também se relaciona a um transtorno alimentar (TA) subjacente associado à SII. De fato, os sintomas gastrointestinais são frequentemente relatados por pacientes com TA (ABRAHAM; KELLOW, 2013; SALVIOLI *et al.*, 2013). Se considerarmos especificamente a SII, estudos epidemiológicos demonstraram que 41% a 52% dos pacientes com TA também apresentam o diagnóstico de SII (BOYD *et al.*, 2005; X. WANG *et al.*, 2014). Ademais, a gravidade da SII foi associada a uma pior qualidade de vida em pacientes com (ABRAHAM; KELLOW, 2011). Apesar de não haver uma estabelecida relação direcional entre os dois transtornos, nesses casos os pacientes pareciam desenvolver TA antes da SII, sugerindo que o TA pode aumentar o risco de desenvolver SII (PERKINS *et al.*, 2005). Considerando que existem dados sobre a prevalência de sintomas de SII em pacientes tratados para TA, por outro lado, a frequência de um TA subjacente em pacientes com SII permanece mal documentada.

A SII é comumente associada a altos níveis de ansiedade e depressão (FOND *et al.*, 2014). O TA também está associado à ansiedade, à depressão e a outros transtornos do humor (MARUCCI *et al.*, 2018). A presença combinada de SII e TA associou-se a piores prognósticos (FEWELL *et al.*, 2017), enquanto o tratamento psicológico associou-se à melhora nos sintomas da SII, bem como na qualidade de vida desses pacientes (MARUCCI *et al.*, 2018; FEWELL *et al.*, 2017).

O conhecimento da associação entre SII e transtornos psiquiátricos viabiliza não só a compreensão, mas também o tratamento de pacientes com SII, uma vez que o sofrimento psicológico pode exacerbar os sintomas, afetando negativamente resultados do tratamento e afetando a relação profissional de saúde-paciente.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SII é uma doença que atinge cerca de 11% da população geral, em que os indivíduos diagnosticados com tal patologia são mais propensos a utilizar recursos de saúde (TALLEY *et al.*, 1995), representando um ônus financeiro significativo para os serviços de saúde. O presente estudo discutiu várias etiologias propostas para elucidar a fisiopatologia dessa doença.

No âmbito genético a associação genômica ampla (GWA) para SII, os polimorfismos do TNFSF15 se associaram ao aumento do risco de SII, enquanto o polimorfismo da IL10 (rs1800896) associou-se à diminuição do risco de SII. Estudos prévios evidenciaram retardo do esvaziamento gástrico (STANGHELLINI *et al.*, 2002), anormalidades no intestino delgado, bem como no tempo de trânsito colônico (CANN *et al.*, 1983) e aumento na motilidade colônica em resposta à ingestão de refeições no SII (MCKEE; QUIGLEY, 1993).

À SSC é atribuída a causa da hipersensibilidade sensorial na SII, sintomatologia associada a processos de plasticidade mal adaptativa. Os achados sugerem que o BDNF intestinal sozinho dificilmente induz dor espontânea na SII, mas provavelmente contribui para a amplificação da sensibilidade química e mecânica do nervo (BOESMANS *et al.*, 2008; CHEN *et al.*, 2012). Além disso, é necessário considerar dentro desse esquema fisiopatológico a sobreposição entre fatores psicológicos e SII, pois estes influenciam os sintomas da SII, modificando o curso da doença e contribuindo para desfechos clínicos insatisfatórios (DROSSMAN, 2016).

Ante a descrição das complexas vias neurobiológicas associadas a SII, o presente estudo colabora para o início da elaboração de um racional para a compreensão das possíveis conexões fisiopatológicas que ocorrem entre essas vias. Dessa forma, conclui-se que são necessários mais estudos objetivando relacionar tais mecanismos à variáveis clínicas, como comportamento alimentar disfuncional, dor, catastrofismo e severidade dos sintomas, a fim de obter resultados mais robustos sobre a temática.

REFERÊNCIAS

Abraham, Suzanne, and John Kellow. 2011. "Exploring Eating Disorder Quality of Life and Functional Gastrointestinal Disorders among Eating Disorder Patients." *Journal of Psychosomatic Research* 70 (4): 372–77. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.11.009>.

Abraham, Suzanne, and John E. Kellow. 2013. "Do the Digestive Tract Symptoms in Eating Disorder Patients Represent Functional Gastrointestinal Disorders?" *BMC Gastroenterology* 13 (1): 1. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-38>.

Agréus, Lars, Kurt Svärdsudd, Olof Nyrén, and Gösta Tibblin. 1995. "Irritable Bowel Syndrome and Dyspepsia in the General Population: Overlap and Lack of Stability over Time." *Gastroenterology* 109 (3): 671–80. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90373-9](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90373-9).

Agreus, Lars, Kurt Svärdsudd, Nicholas J. Talley, Michael P. Jones, and Gosta Tibblin. 2001. "Natural History of Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Abdominal Disorders: A Population-Based Study." *The American Journal of Gastroenterology* 96 (10): 2905–14. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.04680.x>.

Agréus, Lars, N. J. Talley, K. Svärdsudd, G. Tibblin, and M. P. Jones. 2000. "Identifying Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: The Value of Pain or Discomfort, and Bowel Habit Descriptors." *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 35 (2): 142–51. <https://doi.org/10.1080/003655200750024308>.

Algera, Joost, Esther Colomier, and Magnus Simrén. 2019. "The Dietary Management of Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Narrative Review of the Existing and Emerging Evidence." *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu11092162>.

Bhave, Sanjiv V, Lucy Ghoda, and Paula L Hoffman. 1999. "Brain-Derived Neurotrophic Factor Mediates the Anti-Apoptotic Effect of NMDA in Cerebellar Granule Neurons: Signal Transduction Cascades and Site of Ethanol Action." *Journal of Neuroscience* 19 (9): 3277–86. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-09-03277.1999>.

Boesmans, W., C. Cirillo, V. Van den Abbeel, C. Van den Haute, I. Depoortere, J. Tack, and P. Vanden Berghe. 2013. "Neurotransmitters Involved in Fast Excitatory Neurotransmission Directly Activate Enteric Glial Cells." *Neurogastroenterology and*

Motility 25 (2): 151–60. <https://doi.org/10.1111/nmo.12065>.

Boesmans, W., P. Gomes, J. Janssens, J. Tack, and Pieter Vanden Berghe. 2008. “Brain-Derived Neurotrophic Factor Amplifies Neurotransmitter Responses and Promotes Synaptic Communication in the Enteric Nervous System.” *Gut* 57 (3): 314–22. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.131839>.

Böhn, Lena, Stine Störsrud, Hans Törnblom, Ulf Bengtsson, and Magnus Simrén. 2013. “Self-Reported Food-Related Gastrointestinal Symptoms in IBS Are Common and Associated with More Severe Symptoms and Reduced Quality of Life.” *American Journal of Gastroenterology* 108 (5): 634–41. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.105>.

Bonaz, Bruno L., Emmanuel Papillon, Monica Baciú, Christophe Segebarth, Richard Bost, Jean-Francois Le Bas, and Jacques Fournet. 2000. “Central Processing of Rectal Pain in IBS Patients: An FMRI Study.” *Gastroenterology* 118 (4): A615. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(00\)84600-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(00)84600-4).

Boyd, Catherine, Suzanne Abraham, and John Kellow. 2005. “Psychological Features Are Important Predictors of Functional Gastrointestinal Disorders in Patients with Eating Disorders.” *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 40 (8): 929–35. <https://doi.org/10.1080/00365520510015836>.

Buchanan, Diana Taibi, Kevin Cain, Margaret Heitkemper, Robert Burr, Michael V Vitiello, Jasmine Zia, and Monica Jarrett. 2014. “Sleep Measures Predict Next-Day Symptoms in Women with Irritable Bowel Syndrome.” *Journal of Clinical Sleep Medicine* 10 (9): 1003–9. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4038>.

Burr, Robert L, Haiwei Gu, Kevin Cain, Danijel Djukovic, Xinyu Zhang, Claire Han, Nini Callan, Daniel Raftery, and Margaret Heitkemper. 2019. “Tryptophan Metabolites in Irritable Bowel Syndrome: An Overnight Time-Course Study.” *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 25 (4): 551–62. <https://doi.org/10.5056/jnm19042>.

Cann, P A, N W Read, C Brown, N Hobson, and C D Holdsworth. 1983. “Irritable Bowel Syndrome: Relationship of Disorders in the Transit of a Single Solid Meal to Symptom Patterns.” *Gut* 24 (5): 405–11. <https://doi.org/10.1136/gut.24.5.405>.

Chen, Fei Xue, Yan Bo Yu, Xue Min Yuan, Xiu Li Zuo, and Yan Qing Li. 2012. “Brain-Derived Neurotrophic Factor Enhances the Contraction of Intestinal Muscle Strips Induced by SP and CGRP in Mice.” *Regulatory Peptides* 178 (1–3): 86–94. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2012.07.001>.

Cirillo, C., G. Sarnelli, F. Turco, A. Mango, M. Grosso, G. Aprea, S. Masone, and Rosario Cuomo. 2011. “Proinflammatory Stimuli Activates Human-Derived Enteroglial Cells

and Induces Autocrine Nitric Oxide Production.” *Neurogastroenterology and Motility* 23 (9): 10–12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01748.x>.

Drossman, D. A., W. G. Thompson, N. J. Talley, P. Funch-Jensen, J. Janssens, and W. E. Whitehead. 1990. “Identification of Sub-Groups of Functional Gastrointestinal Disorders.” *Gastroenterology International* 3 (4): 159–72.

Drossman, Douglas A. 2006. “The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process.” *Gastroenterology* 130 (5): 1377–90. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.03.008>.

———. 2016. “Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV.” *Gastroenterology* 150 (6): 1262-1279.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.

Drossman, Douglas A., Carolyn B. Morris, Yuming Hu, Brenda B. Toner, Nicholas Diamant, Jane Leserman, Michael Shetzline, Christine Dalton, and Shrikant I. Bangdiwala. 2005. “A Prospective Assessment of Bowel Habit in Irritable Bowel Syndrome in Women: Defining an Alternator.” *Gastroenterology* 128 (3): 580–89. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.12.006>.

El-Salhy, Magdy, Odd Helge Gilja, Doris Gundersen, Jan G. Hatlebakk, and Trygve Hausken. 2014. “Interaction between Ingested Nutrients and Gut Endocrine Cells in Patients with Irritable Bowel Syndrome.” *International Journal of Molecular Medicine*. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1811>.

El-Salhy, Magdy, Tarek Mazzawi, Trygve Hausken, and Jan Gunnar Hatlebakk. 2016. “Interaction between Diet and Gastrointestinal Endocrine Cells (Review).” *Biomedical Reports* 4 (6): 651–56. <https://doi.org/10.3892/br.2016.649>.

El-Salhy, Magdy, H. Østgaard, D. Gundersen, J. G. Hatlebakk, and T. Hausken. 2012. “The Role of Diet in the Pathogenesis and Management of Irritable Bowel Syndrome (Review).” *International Journal of Molecular Medicine* 29 (5): 723–31. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.926>.

El-Serag, H. B., P. Pilgrim, and P. Schoenfeld. 2004. “Systematic Review: Natural History of Irritable Bowel Syndrome.” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 19 (8): 861–70. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01929.x>.

Elsenbruch, Sigrid, C. Rosenberger, P. Enck, M. Forsting, M. Schedlowski, and E. R. Gizewski. 2010. “Affective Disturbances Modulate the Neural Processing of Visceral Pain Stimuli in Irritable Bowel Syndrome: An FMRI Study.” *Gut* 59 (4): 489–95. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.175000>.

Elsenbruch, Sigrid, Christina Rosenberger, Ulrike Bingel, Michael Forsting, Manfred Schedlowski, and Elke R. Gizewski. 2010. "Patients with Irritable Bowel Syndrome Have Altered Emotional Modulation of Neural Responses to Visceral Stimuli." *Gastroenterology* 139 (4): 1310-1319.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.054>.

Everhart, James E., and Constance E. Ruhl. 2009. "Burden of Digestive Diseases in the United States Part II: Lower Gastrointestinal Diseases." *Gastroenterology* 136 (3): 741–54. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.015>.

Fewell, Laura K., Cheri A. Levinson, and Lynn Stark. 2017. "Depression, Worry, and Psychosocial Functioning Predict Eating Disorder Treatment Outcomes in a Residential and Partial Hospitalization Setting." *Eating and Weight Disorders* 22 (2): 291–301. <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0357-6>.

Fond, Guillaume, Anderson Loundou, Nora Hamdani, Wahid Boukouaci, Aroldo Dargel, José Oliveira, Matthieu Roger, Ryad Tamouza, Marion Leboyer, and Laurent Boyer. 2014. "Anxiety and Depression Comorbidities in Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Systematic Review and Meta-Analysis." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 264 (8): 651–60. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0502-z>.

Ford, Alexander C., David Forman, Alastair G. Bailey, Anthony T.R. Axon, and Paul Moayyedi. 2008. "Irritable Bowel Syndrome: A 10-Yr Natural History of Symptoms and Factors That Influence Consultation Behavior." *American Journal of Gastroenterology* 103 (5): 1229–39. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01740.x>.

Ford, Alexander C., Brian E. Lacy, and Nicholas J. Talley. 2017. "Irritable Bowel Syndrome." *New England Journal of Medicine* 376 (26): 2566–78. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1607547>.

Ford, Alexander C., Paul Moayyedi, Brian E. Lacy, Anthony J. Lembo, Yuri A. Saito, Lawrence R. Schiller, Edy E. Soffer, Brennan M.R. Spiegel, and Eamonn M.M. Quigley. 2014. "American College of Gastroenterology Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation." *American Journal of Gastroenterology* 109 (SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.187>.

Grider, John R., Barbara E. Piland, Melisa A. Gulick, and Li Ya Qiao. 2006. "Brain-Derived Neurotrophic Factor Augments Peristalsis by Augmenting 5-HT and Calcitonin Gene-Related Peptide Release." *Gastroenterology* 130 (3): 771–80. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.12.026>.

Gulbransen, Brian D., and Keith A. Sharkey. 2012. "Novel Functional Roles for Enteric Glia in the Gastrointestinal Tract." *Nature Reviews Gastroenterology and*

Hepatology 9 (11): 625–32. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.138>.

Gwee, Kok Ann, Sharon Wee, Mee Lian Wong, and Damian J.C. Png. 2004. “The Prevalence, Symptom Characteristics, and Impact of Irritable Bowel Syndrome in an Asian Urban Community.” *American Journal of Gastroenterology* 99 (5): 924–31. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04161.x>.

Harvey, Richard F., S. Y. Salih, and Alan E. Read. 1983. “ORGANIC AND FUNCTIONAL DISORDERS IN 2000 GASTROENTEROLOGY OUTPATIENTS.” *The Lancet* 321 (8325): 632–34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)91802-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)91802-0).

Hayes, P., C. Corish, E. O’Mahony, and E. M.M. Quigley. 2014. “A Dietary Survey of Patients with Irritable Bowel Syndrome.” *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 27 (SUPPL2): 36–47. <https://doi.org/10.1111/jhn.12114>.

Heitkemper, Margaret M, Claire Jungyoun Han, Monica E Jarrett, Haiwei Gu, Danijel Djukovic, Robert J Shulman, Daniel Raftery, Wendy A Henderson, and Kevin C Cain. 2016. “Serum Tryptophan Metabolite Levels During Sleep in Patients With and Without Irritable Bowel Syndrome (IBS).” *Biological Research for Nursing* 18 (2): 193–98. <https://doi.org/10.1177/1099800415594251>.

Henningsen, Peter, Thomas Zimmermann, and Heribert Sattel. 2003. “Medically Unexplained Physical Symptoms, Anxiety, and Depression: A Meta-Analytic Review.” *Psychosomatic Medicine* 65 (4): 528–33. <https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000075977.90337.E7>.

Hillilä, M. T., and M. A. Färkkilä. 2004. “Prevalence of Irritable Bowel Syndrome According to Different Diagnostic Criteria in a Non-Selected Adult Population.” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 20 (3): 339–45. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02034.x>.

Hoehner, J. C., T. Wester, S. Pahlman, and L. Olsen. 1996. “Localization of Neurotrophins and Their High-Affinity Receptors during Human Enteric Nervous System Development.” *Gastroenterology* 110 (3): 756–67. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8608885>.

Hookway, Cheryl, Sara Buckner, Paul Crosland, and Damien Longson. 2015. “Irritable Bowel Syndrome in Adults in Primary Care: Summary of Updated NICE Guidance.” *BMJ (Online)* 350. <https://doi.org/10.1136/bmj.h701>.

Hungin, A. P.S., P. J. Whorwell, J. Tack, and F. Mearin. 2003. “The Prevalence, Patterns and Impact of Irritable Bowel Syndrome: An International Survey of 40 000 Subjects.” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 17 (5): 643–50.

<https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01456.x>.

Husain, N., I. B. Chaudhry, F. Jafri, S. K. Niaz, B. Tomenson, and F. Creed. 2008. "A Population-Based Study of Irritable Bowel Syndrome in a Non-Western Population." *Neurogastroenterology and Motility* 20 (9): 1022–29. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01143.x>.

Jones, R., and S. Lydeard. 1992. "Irritable Bowel Syndrome in the General Population." *British Medical Journal* 304 (6819): 87–90. <https://doi.org/10.1136/bmj.304.6819.87>.

Khademolhosseini, Farnaz, Davood Mehrabani, Marzieh Nejabat, Mahmood Beheshti, Seyed Taghi Heydari, Alireza Mirahmadizadeh, Moosa Salehi, Najaf Zare, and Mehdi Saberi-Firoozi. 2011. "Irritable Bowel Syndrome in Adults over 35 Years in Shiraz, Southern Iran: Prevalence and Associated Factors." *Journal of Research in Medical Sciences* 16 (2).

Kim, Seung Young, Rok Seon Choung, Seung Ku Lee, Jung Wan Choe, Sung Woo Jung, Jong Jin Hyun, Ja Seol Koo, Sang Woo Lee, and Chol Shin. 2018. "Self-Reported Sleep Impairment in Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome." *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 24 (2): 280–88. <https://doi.org/10.5056/jnm17098>.

Koloski, N. A., N. J. Talley, S. S. Huskic, and P. M. Boyce. 2003. "Predictors of Conventional and Alternative Health Care Seeking for Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia." *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 17 (6): 841–51. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01498.x>.

Koloski, Nicholas A., M. Jones, J. Kalantar, M. Weltman, J. Zaguirre, and N. J. Talley. 2012. "The Brain - Gut Pathway in Functional Gastrointestinal Disorders Is Bidirectional: A 12-Year Prospective Population-Based Study." *Gut* 61 (9): 1284–90. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300474>.

Kruis, W., Ch Thieme, M. Weinzierl, P. Schüssler, J. Holl, and W. Paulus. 1984. "A Diagnostic Score for the Irritable Bowel Syndrome. Its Value in the Exclusion of Organic Disease." *Gastroenterology* 87 (1): 1–7. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(84\)90119-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(84)90119-7).

Lacy, Brian E., Fermín Mearin, Lin Chang, William D. Chey, Anthony J. Lembo, Magnus Simren, and Robin Spiller. 2016. "Bowel Disorders." *Gastroenterology* 150 (6): 1393-1407.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.

Larsson, Mats B.O., Kirsten Tillisch, A. D. Craig, Maria Engström, Jennifer Labus, Bruce Naliboff, Peter Lundberg, Magnus Ström, Emeran A. Mayer, and Susanna A. Walter. 2012. "Brain Responses to Visceral Stimuli Reflect Visceral Sensitivity Thresholds in

Patients with Irritable Bowel Syndrome.” *Gastroenterology* 142 (3): 463-472.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.11.022>.

Lau, E. M.C., F. K.L. Chan, E. T.C. Ziea, C. S.Y. Chan, J. C.Y. Wu, and J. J.Y. Sung. 2002. “Epidemiology of Irritable Bowel Syndrome in Chinese.” *Digestive Diseases and Sciences* 47 (11): 2621–24. <https://doi.org/10.1023/A:1020549118299>.

Lee, Changhyun, Eunyoung Doo, Ji Min Choi, Seung ho Jang, Han Seung Ryu, Ju Yup Lee, Jung Hwan Oh, Jung Ho Park, and Yong Sung Kim. 2017. “The Increased Level of Depression and Anxiety in Irritable Bowel Syndrome Patients Compared with Healthy Controls: Systematic Review and Meta-Analysis.” *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 23 (3): 349–62. <https://doi.org/10.5056/jnm16220>.

Lee, S., J. Wu, Y. L. Ma, A. Tsang, W. J. Guo, and J. Sung. 2009. “Irritable Bowel Syndrome Is Strongly Associated with Generalized Anxiety Disorder: A Community Study.” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 30 (6): 643–51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04074.x>.

Lee, Sang Pyo, In Kyung Sung, Jeong Hwan Kim, Sun Young Lee, Hyung Seok Park, and Chan Sup Shim. 2015. “The Effect of Emotional Stress and Depression on the Prevalence of Digestive Diseases.” *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 21 (2): 273–82. <https://doi.org/10.5056/jnm14116>.

Levanti, M. B., I. Esteban, E. Ciriaco, P. Pérez-Piñera, R. Cabo, O. García-Suarez, B. Pardo, I. Silos-Santiago, J. Cobo, and J. A. Vega. 2009. “Enteric Glial Cells Express Full-Length TrkB and Depend on TrkB Expression for Normal Development.” *Neuroscience Letters* 454 (1): 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.02.051>.

Li, Feng Xiao, Scott B. Patten, R. J. Hilsden Robert J., and Lloyd R. Sutherland. 2003. “Irritable Bowel Syndrome and Health-Related Quality of Life: A Population-Based Study in Calgary, Alberta.” *Canadian Journal of Gastroenterology* 17 (4): 259–63. <https://doi.org/10.1155/2003/706891>.

Locke, G. R., B. P. Yawn, P. C. Wollan, L. J. Melton, E. Lydick, and N. J. Talley. 2004. “Incidence of a Clinical Diagnosis of the Irritable Bowel Syndrome in a United States Population.” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 19 (9): 1025–31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01938.x>.

Lommatzsch, Marek, Armin Braun, Anne Mannsfeldt, Vladimir A. Botchkarev, Natalia V. Botchkareva, Ralf Paus, Axel Fischer, Gary R. Lewin, and Harald Renz. 1999. “Abundant Production of Brain-Derived Neurotrophic Factor by Adult Visceral Epithelia: Implications for Paracrine and Target-Derived Neurotrophic Functions.” *American Journal*

of Pathology 155 (4): 1183–93. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65221-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65221-2).

Longstreth, George F., W. Grant Thompson, William D. Chey, Lesley A. Houghton, Fermin Mearin, and Robin C. Spiller. 2006. “Functional Bowel Disorders.” *Gastroenterology* 130 (5): 1480–91. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.061>.

Longstreth, George F., and Janis F. Yao. 2004. “Irritable Bowel Syndrome and Surgery: A Multivariable Analysis.” *Gastroenterology* 126 (7): 1665–73. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.02.020>.

Lovell, Rebecca M., and Alexander C. Ford. 2012a. “Effect of Gender on Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in the Community: Systematic Review and Meta-Analysis.” *American Journal of Gastroenterology* 107 (7): 991–1000. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.131>.

Lovell, Rebecca M., and Alexander C. Ford. 2012b. “Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis.” *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 10 (7): 712-721.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>.

Marucci, Simonetta, Laura Dalla Ragione, Giulia De Iaco, Tania Mococchi, Maria Vicini, Edoardo Guastamacchia, and Vincenzo Triggiani. 2018. “Anorexia Nervosa and Comorbid Psychopathology.” *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets* 18 (4): 316–24. <https://doi.org/10.2174/1871530318666180213111637>.

May, Carl, Gayle Allison, Alison Chapple, Carolyn Chew-Graham, Clare Dixon, Linda Gask, Ruth Graham, Anne Rogers, and Martin Roland. 2004. “Framing the Doctor-Patient Relationship in Chronic Illness: A Comparative Study of General Practitioners’ Accounts.” *Sociology of Health and Illness* 26 (2): 135–58. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9566.2004.00384.x>.

McKee, Daniel P., and Eamonn MM Quigley. 1993. “Intestinal Motility in Irritable Bowel Syndrome: Is IBS a Motility Disorder? - Part 1. Definition of IBS and Colonic Motility.” *Digestive Diseases and Sciences*. <https://doi.org/10.1007/BF01296097>.

Mearin, F., X. Badía, A. Balboa, E. Baró, E. Caldwell, M. Cucala, M. Díaz-Rubio, et al. 2001. “Irritable Bowel Syndrome Prevalence Varies Enormously Depending on the Employed Diagnostic Criteria: Comparison of Rome II versus Previous Criteria in a General Population.” *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 36 (11): 1155–61. <https://doi.org/10.1080/00365520152584770>.

Mearin, Fermin, Eva Baró, Montse Roset, Xavier Badía, Natalia Zárata, and Isabel Pérez. 2004. “Clinical Patterns over Time in Irritable Bowel Syndrome: Symptom Instability and Severity Variability.” *American Journal of Gastroenterology* 99 (1): 113–21.

<https://doi.org/10.1046/j.1572-0241.2003.04023.x>.

Mertz, Howard, Victoria Morgan, Gordon Tanner, David Pickens, Ronald Price, Yu Shyr, and Robert Kessler. 2000. "Regional Cerebral Activation in Irritable Bowel Syndrome and Control Subjects with Painful and Nonpainful Rectal Distention." *Gastroenterology* 118 (5): 842–48. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(00\)70170-3](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(00)70170-3).

Monsbakken, K W, P O Vandvik, and P G Farup. 2006. "Perceived Food Intolerance in Subjects with Irritable Bowel Syndrome - Etiology, Prevalence and Consequences." *European Journal of Clinical Nutrition* 60 (5): 667–72. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602367>.

Nevé, Boris Le, Rémi Brazeilles, Muriel Derrien, Julien Tap, Denis Guyonnet, Lena Ohman, Hans Törnblom, and Magnus Simrén. 2016. "Lactulose Challenge Determines Visceral Sensitivity and Severity of Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 14 (2): 226-233.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.09.039>.

Okeke, Edith N., Nimzing G. Ladep, Steven Adah, Pokop W. Bupwatda, Emmanuel I. Agaba, and Abraham O. Malu. 2009. "Prevalence of Irritable Bowel Syndrome: A Community Survey in an African Population." *Annals of African Medicine* 8 (3): 177–80. <https://doi.org/10.4103/1596-3519.57241>.

Østgaard, Hege, Trygve Hausken, Doris Gundersen, and Magdy El-Salhy. 2012. "Diet and Effects of Diet Management on Quality of Life and Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome." *Molecular Medicine Reports* 5 (6): 1382–90. <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.843>.

Oudenhove, Lukas Van, Rona L. Levy, Michael D. Crowell, Douglas A. Drossman, Alben D. Halpert, Laurie Keefer, Jeffrey M. Lackner, Tasha B. Murphy, and Bruce D. Naliboff. 2016. "Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders: How Central and Environmental Processes Contribute to the Development and Expression of Functional Gastrointestinal Disorders." *Gastroenterology* 150 (6): 1355-1367.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.027>.

Patel, P., P. Bercik, D. G. Morgan, C. Bolino, M. I. Pintos-Sanchez, P. Moayyedi, and Ail C. Ford. 2015. "Irritable Bowel Syndrome Is Significantly Associated with Somatisation in 840 Patients, Which May Drive Bloating." *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 41 (5): 449–58. <https://doi.org/10.1111/apt.13074>.

Pearson, Sarah, and Peter Openshaw. 1978. "Towards Positive Diagnosis of the Irritable Bowel." *British Medical Journal*. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6150.1496-b>.

Perkins, S. J., S. Keville, U. Schmidt, and T. Chalder. 2005. "Eating Disorders and Irritable Bowel Syndrome: Is There a Link?" *Journal of Psychosomatic Research* 59 (2): 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.04.375>.

Posserud, Iris, Hans Strid, Stine Störsrud, Hans Törnblom, Ulla Svensson, Jan Tack, Lukas Van Oudenhove, and Magnus Simrén. 2013. "Symptom Pattern Following a Meal Challenge Test in Patients with Irritable Bowel Syndrome and Healthy Controls." *United European Gastroenterology Journal* 1 (5): 358–67. <https://doi.org/10.1177/2050640613501817>.

Reichardt, Louis F. 2006. "Neurotrophin-Regulated Signalling Pathways." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 361 (1473): 1545–64. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1894>.

Rühl, Anne. 2005. "Glial Cells in the Gut." *Neurogastroenterology and Motility* 17 (6): 777–90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2005.00687.x>.

Salvioli, Beatrice, Alessandro Pellicciari, Luisa Iero, Elena Di Pietro, Filomena Moscano, Stefano Gualandi, Vincenzo Stanghellini, Roberto De Giorgio, Eugenio Ruggeri, and Emilio Franzoni. 2013. "Audit of Digestive Complaints and Psychopathological Traits in Patients with Eating Disorders: A Prospective Study." *Digestive and Liver Disease* 45 (8): 639–44. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.02.022>.

Savidge, Tor C., Michael V. Sofroniew, and Michel Neunlist. 2007. "Starring Roles for Astroglia in Barrier Pathologies of Gut and Brain." *Laboratory Investigation* 87 (8): 731–36. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700600>.

Segal, I., and A. R. Walker. 1984. "The Irritable Bowel Syndrome in the Black Community." *South African Medical Journal*.

Shivaji, Uday N., and Alexander C. Ford. 2015. "Beliefs about Management of Irritable Bowel Syndrome in Primary Care: Cross-Sectional Survey in One Locality." *Primary Health Care Research & Development* 16 (3): 263–69. <https://doi.org/10.1017/S1463423614000383>.

Shivaji, Uday N, and Alexander C Ford. 2014. "Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders among Consecutive New Patient Referrals to a Gastroenterology Clinic." *Frontline Gastroenterology* 5 (4): 266–71. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2013-100426>.

Siah, Kewin Tien Ho, Xiaorong Gong, Xi Jessie Yang, William E. Whitehead, Minhu Chen, Xiaohua Hou, Nitesh Pratap, et al. 2018. "Rome Foundation-Asian Working Team Report: Asian Functional Gastrointestinal Disorder Symptom Clusters." *Gut* 67 (6): 1071–77.

<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312852>.

Simrén, Magnus, Agneta Månsson, Anna Maria Langkilde, Jan Svedlund, Hasse Abrahamsson, Ulf Bengtsson, and Einar S. Björnsson. 2001. "Food-Related Gastrointestinal Symptoms in the Irritable Bowel Syndrome." *Digestion* 63 (2): 108–15. <https://doi.org/10.1159/000051878>.

Spiegel, Brennan M.R., Mary Farid, Eric Esrailian, Jennifer Talley, and Lin Chang. 2010. "Is Irritable Bowel Syndrome a Diagnosis of Exclusion?: A Survey of Primary Care Providers, Gastroenterologists, and Ibs Experts." *American Journal of Gastroenterology* 105 (4): 848–58. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.47>.

Spiller, R., Q. Aziz, F. Creed, A. Emmanuel, L. Houghton, P. Hungin, R. Jones, et al. 2007. "Guidelines on the Irritable Bowel Syndrome: Mechanisms and Practical Management." *Gut*. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.119446>.

Stanghellini, Vincenzo, Cesare Tosetti, Giovanni Barbara, Roberto De Giorgio, Laura Cogliandro, Rosanna Cogliandro, and Roberto Corinaldesi. 2002. "Dyspeptic Symptoms and Gastric Emptying in the Irritable Bowel Syndrome." *American Journal of Gastroenterology* 97 (11): 2738–43. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.07062.x>.

Sykes, Mark A., Edward B. Blanchard, Jeffery Lackner, Laurie Keefer, and Susan Krasner. 2003. "Psychopathology in Irritable Bowel Syndrome: Support for a Psychophysiological Model." *Journal of Behavioral Medicine* 26 (4): 361–72. <https://doi.org/10.1023/A:1024209111909>.

Talley, Nicholas J., Sherine E. Gabriel, W. Scott Harmsen, Alan R. Zinsmeister, and Roger W. Evans. 1995. "Medical Costs in Community Subjects with Irritable Bowel Syndrome." *Gastroenterology* 109 (6): 1736–41. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90738-6](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90738-6).

Tanaka, Yukari, Motoyori Kanazawa, Shin Fukudo, and Douglas A. Drossman. 2011. "Biopsychosocial Model of Irritable Bowel Syndrome." *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 17 (2): 131–39. <https://doi.org/10.5056/jnm.2011.17.2.131>.

Teng, K. K., and B. L. Hempstead. 2004. "Neurotrophins and Their Receptors: Signaling Trios in Complex Biological Systems." *Cellular and Molecular Life Sciences* 61 (1): 35–48. <https://doi.org/10.1007/s00018-003-3099-3>.

Thompson, W. G., K. W. Heaton, G. T. Smyth, and C. Smyth. 2000. "Irritable Bowel Syndrome in General Practice: Prevalence, Characteristics, and Referral." *Gut* 46 (1): 78–82. <https://doi.org/10.1136/gut.46.1.78>.

Thompson, W. Grant, G. F. Longstreth, D. A. Drossman, K. W. Heaton, E. J. Irvine,

and S. A. Müller-Lissner. 1999. “Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain.” *Gut* 45 (SUPPL. 2): 43–47. <https://doi.org/10.1136/gut.45.2008.ii43>.

Tillisch, Kirsten, Emeran A. Mayer, and Jennifer S. Labus. 2011. “Quantitative Meta-Analysis Identifies Brain Regions Activated during Rectal Distension in Irritable Bowel Syndrome.” *Gastroenterology* 140 (1): 91–100. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.053>.

Turco, Fabio, Giovanni Sarnelli, Carla Cirillo, Ilaria Palumbo, Francesco De Giorgi, Alessandra D’Alessandro, Marcella Cammarota, Mariateresa Giuliano, and Rosario Cuomo. 2014. “Enteroglial-Derived S100B Protein Integrates Bacteria-Induced Toll-like Receptor Signalling in Human Enteric Glial Cells.” *Gut* 63 (1): 105–15. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302090>.

Wang, Ben, Ruqiao Duan, and Liping Duan. 2018. “Prevalence of Sleep Disorder in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review with Meta-analysis.” *Saudi J Gastroenterol* 24 (3): 141–50. <https://doi.org/10.4103/sjg.SJG>.

Wang, Peng, Fei Xue Chen, Chao Du, Chang Qing Li, Yan Bo Yu, Xiu Li Zuo, and Yan Qing Li. 2015. “Increased Production of BDNF in Colonic Epithelial Cells Induced by Fecal Supernatants from Diarrheic IBS Patients.” *Scientific Reports* 5 (November 2014): 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep10121>.

Wang, Peng, Chao Du, Fei Xue Chen, Chang Qing Li, Yan Bo Yu, Ting Han, Suhail Akhtar, Xiu Li Zuo, Xiao Di Tan, and Yan Qing Li. 2016. “BDNF Contributes to IBS-like Colonic Hypersensitivity via Activating the Enteroglia-Nerve Unit.” *Scientific Reports* 6 (December 2015): 1–15. <https://doi.org/10.1038/srep20320>.

Wang, Xiaojie, Georgina M. Luscombe, Catherine Boyd, John Kellow, and Suzanne Abraham. 2014. “Functional Gastrointestinal Disorders in Eating Disorder Patients: Altered Distribution and Predictors Using ROME III Compared to ROME II Criteria.” *World Journal of Gastroenterology* 20 (43): 16293–99. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16293>.

Williams, R. E., C. L. Black, H. Y. Kim, E. B. Andrews, A. W. Mangel, J. J. Buda, and S. F. Cook. 2006. “Stability of Irritable Bowel Syndrome Using a Rome II-Based Classification.” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 23 (1): 197–205. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02723.x>.

Yawn, B. P., G. R. Locke, E. Lydick, P. C. Wollan, S. L. Bertram, and M. J. Kurland. 2001. “Diagnosis and Care of Irritable Bowel Syndrome in a Community-Based Population.” *American Journal of Managed Care* 7 (6): 585–92. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(00\)02377-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(00)02377-7).

Yu, Yan Bo, Xiu Li Zuo, Qiu Jie Zhao, Fei Xue Chen, Jing Yang, Yan Yan Dong,

Peng Wang, and Yan Qing Li. 2012. "Brain-Derived Neurotrophic Factor Contributes to Abdominal Pain in Irritable Bowel Syndrome." *Gut* 61 (5): 685–94. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300265>.

Zhang, Yu, Geng Qin, De Rong Liu, Yan Wang, and Shu Kun Yao. 2019. "Increased Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Correlated with Visceral Hypersensitivity in Patients with Diarrhea predominant Irritable Bowel Syndrome." *World Journal of Gastroenterology* 25 (2). <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i2.269>.

Zhu, Shiwei, Ben Wang, Qiong Jia, and Liping Duan. 2019. "Candidate Single Nucleotide Polymorphisms of Irritable Bowel Syndrome: A Systemic Review and Meta-Analysis." *BMC Gastroenterology* 19 (1). <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1084-z>.