



Síndrome do Intestino Irritável: uma revisão de literatura

Irritable Bowel Syndrome: a literature review

Síndrome del Intestino Irritable: una revisión de la literatura

Julia Balthazar Weber¹, Celi de Souza Balthazar Weber², Adriana Rodrigues Ferraz¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Síndrome do Intestino Irritável (SII). **Revisão Bibliográfica:** A SII é um dos distúrbios mais comuns das interações intestino-cérebro (anteriormente chamadas de distúrbios gastrointestinais funcionais) e estima-se que afete cerca de 1 em cada 10 pessoas em todo o mundo. Sua apresentação clínica é caracterizada por dor abdominal associada a alteração na frequência ou forma das fezes, na ausência de doença orgânica. Os fatores envolvidos na patogênese incluem fatores ambientais e do hospedeiro, como intolerância alimentar, antibióticos, infecções entéricas, percepção alterada da dor e interação cérebro-intestino alterada, disbiose e estressores psicossociais. **Considerações finais:** A síndrome do intestino irritável (SII) é um distúrbio gastrointestinal funcional crônico e recorrente. O diagnóstico de SII, de acordo com os critérios de Roma IV, requer que os pacientes tenham apresentado dor abdominal recorrente (pelo menos 1 dia/semana nos últimos 3 meses) relacionada à defecação, alteração associada na frequência das fezes e/ou uma alteração associada na forma das fezes. Seu tratamento é baseado em medidas farmacológicas que dependem do tipo de SII, se com diarreia ou não, além de medidas dietéticas.

Palavras-chave: Síndrome do intestino irritável, Gastroenterologia, Microbioma gastrointestinal.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Irritable Bowel Syndrome (IBS). **Bibliographic Review:** IBS is one of the most common disorders of gut-brain interactions (formerly called functional gastrointestinal disorders) and is estimated to affect about 1 in 10 people worldwide. Its clinical presentation is characterized by abdominal pain associated with a change in stool frequency or shape, in the absence of organic disease. Factors involved in pathogenesis include environmental and host factors such as food intolerance, antibiotics, enteric infections, altered pain perception and altered brain-gut interaction, dysbiosis, and psychosocial stressors. **Final considerations:** Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic and recurrent functional gastrointestinal disorder. The diagnosis of IBS, according to the Rome IV criteria, requires that patients have had recurrent abdominal pain (at least 1 day/week in the last 3 months) related to defecation, an associated change in stool frequency, and/or a associated in the form of feces. Its treatment is based on pharmacological measures that depend on the type of IBS, whether with diarrhea or not, in addition to dietary measures.

Key words: Irritable bowel syndrome, Gastroenterology, Gastrointestinal microbiome.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características del Síndrome de Intestino Irritable (SII). **Revisión bibliográfica:** el SII es uno de los trastornos más comunes de las interacciones intestino-cerebro (anteriormente llamados trastornos gastrointestinales funcionales) y se estima que afecta a aproximadamente 1 de cada 10 personas en todo el mundo. Su presentación clínica se caracteriza por dolor abdominal asociado a un cambio en la

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

² Hospital Universitário de Vassouras (HUV), Vassouras – RJ.

frecuencia o forma de las deposiciones, en ausencia de enfermedad orgánica. Los factores involucrados en la patogénesis incluyen factores ambientales y del huésped, como intolerancia alimentaria, antibióticos, infecciones entéricas, percepción alterada del dolor e interacción cerebro-intestino alterada, disbiosis y factores estresantes psicosociales. **Consideraciones finales:** El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno funcional gastrointestinal crónico y recurrente. El diagnóstico de SII, según los criterios de Roma IV, requiere que los pacientes hayan tenido dolor abdominal recurrente (al menos 1 día/semana en los últimos 3 meses) relacionado con la defecación, un cambio asociado en la frecuencia de las deposiciones y/o un dolor asociado en la forma de heces. Su tratamiento se basa en medidas farmacológicas que dependen del tipo de SII, con diarrea o no, además de medidas dietéticas.

Palabras-clave: Síndrome del colon irritable, Gastroenterología, Microbioma gastrointestinal.

INTRODUÇÃO

A Síndrome do Intestino Irritável (SII) é um distúrbio gastrointestinal funcional crônico e recorrente que afeta de 9 a 23% da população em todo o mundo (RADOVANOVIC-DINIC B, et al., 2018). É duas vezes mais frequente em mulheres e é diagnosticada com mais frequência em pacientes com menos de 50 anos de idade. Apesar da prevalência relativamente alta, a SII continua sendo um importante desafio médico em termos de diagnóstico e tratamento. Por causa das características crônicas, os pacientes com SII representam um enorme fardo econômico para os sistemas de saúde (ALTOBELLI E, et al., 2017; ADRIANI A, et al., 2018; MISHIMA Y e ISHIHARA S, 2020).

Os sintomas mais comuns incluem dor abdominal, constipação e/ou diarreia. A SII afeta negativamente a qualidade de vida e causa uma carga substancial nos recursos de saúde (ALTOBELLI E, et al., 2017). A SII é definida com os seguintes critérios diagnósticos (ROMA IV): dor abdominal recorrente, em média pelo menos um dia por semana nos últimos 3 meses. A dor deve estar relacionada à defecação e associada a uma mudança na frequência e na forma (aparência) das fezes (MOSER G, et al., 2018).

Os fatores que se acredita estarem envolvidos em sua patogênese são heterogêneos. Eles incluem fatores ambientais e do hospedeiro, como intolerância alimentar, antibióticos, infecções entéricas, percepção alterada da dor e interação cérebro-intestino alterada, disbiose, estressores psicossociais, aumento da permeabilidade intestinal, aumento da ativação imune da mucosa intestinal e hipersensibilidade visceral (ADRIANI A, et al., 2018).

Há um crescente corpo de evidências sugerindo um possível papel da microbiota intestinal na patogênese da SII. A SII tem sido significativamente associada ao supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO) e infecção gastrointestinal prévia (5% a 32%), sugerindo que a disbiose entérica (ou seja, homeostase microbiana interrompida) é um potencial mecanismo patogênico do SII (CAMILLERI M, 2020).

Embora a SII não esteja associada ao aumento da mortalidade, ela reduz consideravelmente a qualidade de vida e é um ônus econômico para a sociedade e para os sistemas de saúde. Nesse sentido, torna-se essencial o conhecimento acerca da SII a fim de possibilitar diagnóstico precoce e tratamento adequado. O objetivo do estudo foi analisar as características da Síndrome do Intestino Irritável.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A SII é um dos distúrbios mais comuns das interações intestino-cérebro (anteriormente chamadas de distúrbios gastrointestinais funcionais) e estima-se que afete cerca de 1 em cada 10 pessoas em todo o mundo. A prevalência varia de 7,0% em estudos do Sudeste Asiático e Oriente Médio, a 11,8-14,0% em estudos norte-americanos, norte-europeus e australianos, e a 15,0-23,0% em estudos sul-europeus, africanos e sul-americanos (BLACK CJ e FORD AC, 2020).

As mulheres são duas a quatro vezes mais propensas a desenvolver SII do que os homens. O início dos sintomas da SII relacionado à idade ocorreu predominantemente em pacientes com menos de 45 anos, mas a prevalência aumentou novamente nos idosos. Muitos casos se desenvolvem na primeira infância. O

desenvolvimento de sintomas em pessoas com mais de 40 anos não exclui a SII, mas deve levar a uma busca mais detalhada de uma etiologia orgânica subjacente (RADOVANOVIC-DINIC B, et al., 2018).

Uma implicação relevante das comorbidades associadas e da insatisfação com o tratamento é a redução acentuada da qualidade de vida e a crescente carga social, sanitária e econômica em todo o mundo. Em média, os pacientes com SII perdem 2 dias de trabalho/mês e a produtividade do trabalho diminui 9 dias/mês. Nos EUA, os custos indiretos podem atingir até 20 bilhões de dólares/ano com custos anuais de 7.000 a 10.000 dólares/paciente (2.500 dólares a mais do que os controles anuais), principalmente devido ao absenteísmo, presenteísmo e comprometimento das atividades diárias afetadas. Além disso, a SII está associada a 3,6 milhões de consultas médicas por ano (RODIÑO-JANEIRO BK, et al., 2018).

Fatores de risco

Talvez o fator de risco mais bem reconhecido para SII, observado em aproximadamente 10% dos pacientes, seja a infecção entérica aguda prévia. Esse subtipo é denominado SII pós-infecção e pode ocorrer após infecção bacteriana, viral ou protozoária. Uma meta-análise de 45 estudos observacionais relatou que as chances de desenvolver SII aumentaram 4 vezes em indivíduos expostos 12 meses após a infecção. O prognóstico pode ser melhor em pacientes com SII pós-infecção do que em indivíduos com uma causa não infecciosa; no entanto, um estudo de acompanhamento longitudinal mostrou que 15% dos pacientes com SII pós-infecção permaneceram sintomáticos 8 anos depois (FORD AC, et al., 2020).

Bactérias incluindo *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni* e *Salmonella* spp., bem como vírus (*norovírus*, *citomegalovírus*) e parasitas (*Blastocystis*, *Cryptosporidium*, *Giardia*) têm sido frequentemente identificados como microorganismos causadores em casos de SII pós infecciosa. A patogênese proposta é a inflamação persistente da mucosa de baixo grau com células imunes ativadas e aumento da permeabilidade da mucosa após disfunção da barreira do epitélio, que são presumivelmente associados à disbiose microbiana após enterocolite (MISHIMA Y e ISHIHARA S, 2020; BERUMEN A, et al., 2021).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de SII incluíram sexo feminino, exposição a antibióticos, sofrimento psicológico precedendo a doença e gravidade da inflamação. Tradicionalmente, a SII tem sido conceituada como um distúrbio cérebro-intestino por causa de sua alta associação com condições psiquiátricas e psicológicas coexistentes, especialmente ansiedade e depressão (SUN JR, et al., 2020; FORD AC, et al., 2020; WIKINSON JM e GILL MC, 2021).

Quadro Clínico, diagnóstico e classificação

Sua apresentação clínica é caracterizada por dor abdominal associada a alteração na frequência ou forma das fezes, na ausência de doença orgânica. A dor visceral é uma característica da SII. A dor é transmitida à percepção consciente no cérebro por meio de uma cadeia de três neurônios, como na dor somática; as principais vias são aferentes vagais, toracolombares e lombossacrais que possuem canais iônicos pró e antinociceptivos e receptores. Existem vários neurotransmissores relevantes nos aferentes que transmitem sinais sensoriais para o sistema nervoso central, incluindo serotonina (5-HT) e neurocininas, bem como canais iônicos, incluindo canais de potencial receptor transitório (TRP) que medeiam a ativação de nervos aferentes e detectam e estímulos químicos que produzem dor aguda ou persistente (BONETTO S, et al., 2021; CAMILLERI M, 2018).

O diagnóstico de SII deve ser baseado na avaliação clínica do paciente, exame físico e exames laboratoriais (mínimo) e, quando clinicamente indicado, colonoscopia ou outros exames apropriados. A avaliação clínica inclui determinar a presença de dor abdominal, avaliar os hábitos intestinais e alimentares e a história clínica e cirúrgica do paciente. A presença de dor abdominal é necessária para o diagnóstico de SII. A dor geralmente ocorre na parte inferior do abdômen, mas pode ocorrer em qualquer parte do abdômen. A presença de hábitos intestinais desordenados também é necessária para o diagnóstico de SII. Hábitos intestinais desordenados incluem história de constipação e/ou diarreia. A associação de constipação e/ou diarreia com dor abdominal deve ser determinada. O inchaço abdominal não é necessário para o diagnóstico de SII, mas geralmente está presente e pode apoiar o diagnóstico (PIMENTEL M, 2018; EL-SALSHY M, et al., 2017).

O diagnóstico de SII, de acordo com os critérios de Roma IV, requer que os pacientes tenham apresentado dor abdominal recorrente (pelo menos 1 dia/semana nos últimos 3 meses) relacionada à defecação, alteração associada na frequência das fezes e/ou uma alteração associada na forma das fezes (HERNDON CC, et al., 2020). Para receber um diagnóstico de SII, os indivíduos devem apresentar sintomas que atendam aos critérios diagnósticos por 3 meses, com o início dos sintomas iniciais pelo menos 6 meses antes do diagnóstico (PIMENTEL M, 2018).

Dependendo do padrão predominante de hábitos intestinais alterados, os critérios de Roma IV dividiram a SII em 4 entidades diferentes: SII com constipação (SII-C), SII com diarreia (SII-D), SII com padrão misto de constipação e diarreia (SII -M), e IBS não classificado (BONETTO S, et al., 2021).

Esses subgrupos são refletidos pela aparência das fezes, avaliada de acordo com a escala Bristol Stool Form (BSF), em dias com pelo menos uma evacuação anormal. A BSFS é usada para registrar a consistência das fezes nos dias em que os pacientes apresentam hábitos intestinais anormais e define os 7 tipos a seguir: tipo 1 são pedaços duros separados, como nozes, difícil de passar; tipo 2 são em forma de salsicha, mas irregular; tipo 3 são como uma salsicha, mas com rachaduras na superfície; tipo 4 são como uma salsicha ou cobra, lisa e macia; tipo 5 são bolhas macias com bordas bem definidas; tipo 6 são pedaços fofos com bordas irregulares, um banquinho mole; tipo 7 é aguado, sem pedaços sólidos, totalmente líquido (BONETTO S, et al., 2021; PIMENTEL M, 2018).

Na SII-D, pelo menos 25% das evacuações apresentam BSF 6 ou 7 e menos de 25% são BSF 1 ou 2, enquanto na SII-C, pelo menos 25% das evacuações apresentam BSF 1 ou 2 e menos mais de 25% são BSF 6 ou 7. Na SII-M, mais de 25% dos movimentos intestinais podem ser classificados como BSF 1 ou 2 e mais de 25% são BSF 6 ou 7, enquanto pacientes com SII não classificada atendem aos critérios para SII, mas o padrão de seus movimentos intestinais não pode ser atribuído a nenhuma das 3 categorias anteriores (BONETTO S, et al., 2021).

Patogênese

O modelo biopsicossocial para explicar os sintomas de dor abdominal e hábitos intestinais desordenados na SII conceituou uma predisposição genética, na qual eventos adversos no início da vida, fatores psicológicos ou infecções gastrointestinais desencadeiam alterações no sistema nervoso entérico, que controla o sistema gastrointestinal motor, sensorial, barreira mucosa e respostas secretoras (FORD AC, et al., 2020).

Embora a origem da SII permaneça incerta, evidências crescentes indicam que fatores como alimentos, ácidos biliares, antibióticos e infecções, sexo e eventos psicossociais estão todos implicados. Esses fatores, atuando em indivíduos geneticamente e epigeneticamente predispostos, podem levar a alterações na barreira epitelial intestinal, aumentando a permeabilidade intestinal, que, por meio da ativação de respostas imunes e neuroendócrinas locais e cerebrais e alterações na microbiota, podem induzir alterações secretoras e saídas sensório-motoras no intestino (RODIÑO-JANEIRO BK, et al., 2018).

O trato GI humano abriga trilhões de microrganismos que influenciam tanto a saúde quanto o desenvolvimento de doenças. Esta comunidade da microbiota intestinal é dependente da genética do hospedeiro e de fatores ambientais, e é fundamentalmente estável ao longo do tempo na maioria dos indivíduos. A microbiota residente definida como “saudável” demonstrou fornecer efeitos benéficos para o hospedeiro com múltiplos mecanismos. Esses micróbios produzem enzimas e metabólitos essenciais que ajudam a absorver nutrientes e vitaminas essenciais, e também são importantes para o desenvolvimento e função do sistema imunológico da mucosa, que é necessário para fornecer uma resposta rápida e eficaz aos patógenos, mantendo-se tolerante a antígenos alimentares inofensivos ou outras espécies comensais. Outro papel essencial dessa microbiota é a resistência à colonização de patobiontes, preenchendo nichos distintos, explorando oxigênio, alterando os níveis de pH, superando os recursos nutricionais, secretando transmissores e induzindo a ativação imune do hospedeiro. Juntos, os microrganismos residentes saudáveis previnem patógenos invasivos e mantêm os ecossistemas microbianos intestinais, que são importantes para o bem-estar do hospedeiro (MISHIMA Y e ISHIHARA S, 2020; CAMILLERI M, 2020).

Por outro lado, espécies patogênicas também existem na microbiota residente normal. Presume-se que sejam espécies menores e oprimidas por espécies benéficas em uma condição intestinal saudável, embora aumentem e sejam ativadas quando o ambiente intestinal sofre alterações, como uso de antibióticos, dieta e/ou estilo de vida alterados e exposição a doenças graves. enterite. Tal desequilíbrio na comunidade microbiana é denominado “disbiose” e potencialmente tem efeitos prejudiciais na homeostase da mucosa. De fato, a disbiose é frequentemente observada em uma variedade de distúrbios intestinais, incluindo SII. Por exemplo, o supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO), caracterizado pelo supercrescimento de bactérias do tipo colônico, como *Klebsiella*, *Enterococcus* e *Escherichia*, é frequentemente observado no intestino delgado de pacientes com SII. SIBO pode potencialmente induzir aumento da permeabilidade intestinal, inflamação de baixo grau, dismotilidade e diminuição da absorção de sais biliares, e também alterar a atividade do sistema nervoso entérico (ENS) (MISHIMA Y e ISHIHARA S, 2020; AZIZ MNM, et al., 2021).

Além das bactérias mencionadas acima, o crescimento excessivo de espécies de arqueas entéricas também causa sintomas de SII. Por exemplo, *Methanobrevibacter smithii* produz gás metano abundante no intestino delgado, influenciando a atividade motora intestinal e retardando o trânsito intestinal, e está potencialmente associado à SII-C (MISHIMA Y e ISHIHARA S, 2020).

Nas últimas duas décadas, a pesquisa de microbiomas progrediu rapidamente com novas tecnologias introduzidas, incluindo sequenciamento de genoma completo e análise multiômica, que ajudam a revelar a disbiose específica da SII. Uma observação relativamente comum é que a diversidade microbiana em amostras fecais de pacientes com SII é menor do que em indivíduos saudáveis de controle. Além disso, a proporção de *Firmicutes* / *Bacteroidetes*, um indicador aproximado de uma mudança na composição microbiana, é maior em pacientes com SII (MISHIMA Y e ISHIHARA S, 2020; AZIZ MNM, et al., 2021).

No entanto, resta determinar se uma disbiose específica ocorre em todos os pacientes afetados, ou mesmo se tal condição é causa ou consequência da SII. A primeira é apoiada por evidências apresentadas em vários relatórios que mostram as características da SII humana, como a hipersensibilidade colônica visceral que pode ser transferida para um animal livre de germes por transplante fecal, desenvolvimento de SII pós-infecciosa (PI-SII) após colite grave com disbiose, e melhora dos sintomas de SII ao reverter a disbiose, bem como alterações na fisiologia microbiana que podem causar sintomas de SII, que são descritos na presente revisão. Os achados relacionados a este último são apoiados por resultados que mostram que anormalidades no trânsito intestinal e consistência das fezes em pacientes com SII alteram a riqueza da microbiota intestinal, composição e perfil metabólico, e que a inflamação da mucosa de baixo grau em pacientes afetados também pode alterar a composição microbiana entérica (MISHIMA Y e ISHIHARA S, 2020).

Tratamento

A dor, a diarreia ou a constipação da síndrome do intestino irritável resultam de um ou mais mecanismos fisiopatológicos em cada paciente. O tratamento da SII normalmente aborda o sintoma predominante experimentado pelo paciente e tem como alvo a fisiopatologia, como trânsito acelerado ou hipersensibilidade visceral (CAMILLERI M, 2018).

A orientação dietética atual para pacientes com SII inclui refeições programadas regularmente, eliminação de alimentos que contêm lactose, evitar alimentos desencadeantes, que são mais comumente produtos lácteos, trigo e frutose, evitar alimentos que produzem gases, como feijão, repolho e cebola, e limitações de cafeína, álcool e alimentos gordurosos (ALTOBELLI E, et al., 2017; SIMON E, et al., 2021).

Além disso, recomenda-se aos pacientes com SII que aumentem sua ingestão de fibra alimentar para 20-35 g diariamente para regular as fezes e reduzir a dor abdominal e o meteorismo. A suplementação com fibra alimentar de cadeia longa, viscosa intermediária, solúvel e moderadamente fermentável, como psyllium, melhora os sintomas globais da SII. Ao iniciar um regime de suplementação de fibras, pode ocorrer um período transitório de inchaço/distensão abdominal, desconforto e mudança nos hábitos intestinais. A suplementação de fibras deve, portanto, ser iniciada de forma gradual, com aumento não superior a 5 g/dia por semana (EL-SALSHY M, et al., 2017).

Em pacientes com SII-D, as opções terapêuticas incluem principalmente antibióticos (como Rifaximina), agonistas opioides periféricos, agonistas/antagonistas opioides mistos, sequestrantes de ácidos biliares e

antagonistas dos receptores de serotonina 5-hidroxitriptamina tipo 3. Agentes de volume e laxantes osmóticos representam a terapia de primeira linha para SII-C, enquanto lubiprostona e linaclotida devem ser reservados para pacientes de difícil tratamento (RODIÑO-JANEIRO BK, et al., 2018; BONETTO S, et al., 2021).

Os antiespasmódicos inibem a ação da acetilcolina nos receptores muscarínicos ou taquicínicos NK2, ou bloqueiam os canais de cálcio no músculo liso gastrointestinal e alteram o trânsito gastrointestinal, contribuindo para o alívio da dor e distúrbios do hábito intestinal (CAMILLERI M, 2018).

A justificativa para o uso de antidepressivos na SII inclui: a coexistência de distúrbios psicológicos na SII; evidências de que a depressão modifica a resposta do sistema nervoso central a estímulos dolorosos; os benefícios dos antidepressivos em distúrbios dolorosos crônicos; e correção de trânsito intestinal alterado. Assim, os antidepressivos tricíclicos (ADTs) prolongam os tempos de trânsito orocecal e intestinal, enquanto os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) diminuem o tempo de trânsito orocecal. Com base nisso, os ADTs são usados na SII-D e os ISRSs são preferidos na SII com predominância de constipação (SII-C) (CAMILLERI M, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome do intestino irritável é um distúrbio gastrointestinal funcional crônico e recorrente. O diagnóstico de SII, de acordo com os critérios de Roma IV, requer que os pacientes tenham apresentado dor abdominal recorrente (pelo menos 1 dia/semana nos últimos 3 meses) relacionada à evacuação, alterações associadas à frequência das evacuações e/ou uma formato das fezes. Seu tratamento é baseado em medidas farmacológicas que dependem do tipo de SII, se com diarreia ou não, além de medidas dietéticas.

REFERÊNCIAS

1. ADRIANI A, et al. Irritable bowel syndrome: the clinical approach. *Panminerva Med*, 2018; 60(4): 213-222.
2. ALTOBELLI E, et al. Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. *Nutrients*, 2017; 9(9): 940.
3. AZIZ MNM, et al. Irritable Bowel Syndrome, Depression, and Neurodegeneration: A Bidirectional Communication from Gut to Brain. *Nutrients*, 2021; 13(9):3061.
4. BERUMEN A, et al. Post-infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*, 2021; 50(2):445-461.
5. BLACK CJ, FORD AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020; 17(8): 473-486.
6. BONETTO S, et al. Recent advances in the treatment of irritable bowel syndrome. *Pol Arch Intern Med*, 2021; 131(7-8): 709-715.
7. CAMILLERI M. Irritable Bowel Syndrome: Straightening the road from the Rome criteria. *Neurogastroenterol Motil*, 2020; 32(11): e13957.
8. CAMILLERI M. Management Options for Irritable Bowel Syndrome. *Mayo Clin Proc*, 2018; 93(12): 1858-1872.
9. EL-SALSHY M, et al. Dietary fiber in irritable bowel syndrome (Review). *Int J Mol Med*, 2017; 40(3):607-613.
10. FORD AC, et al. Irritable bowel syndrome. *Lancet*, 2020; 396(10263):1675-1688.
11. HERNDON CC, et al. Targeting the gut microbiota for the treatment of irritable bowel syndrome. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020; 36(3): 160-170.
12. MISHIMA Y, ISHIHARA S. Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci*, 2020; 21(22):8664.
13. MOSER G, et al. Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome. *Wien Med Wochenschr*, 2018; 168(3-4):62-66.
14. PIMENTEL M. Evidence-based management of irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Manag Care*, 2018; 24(3):35-46.
15. RADOVANOVIC-DINIC B, et al. Irritable bowel syndrome - from etiopathogenesis to therapy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2018; 162(1): 1-9.
16. RODIÑO-JANEIRO BK, et al. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv Ther*, 2018; 35(3):289-310.
17. SIMON E, et al. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*, 2021; 13(6):2112.
18. SUN JR, et al. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*, 2020; 26(2): 66-77.
19. WIKINSON JM, GILL MC. Irritable Bowel Syndrome: Questions and Answers for Effective Care. *Am Fam Physician*, 2021; 103(12): 727-736.