

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIV

Capítulo 6

SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL E O EIXO INTESTINO- CÉREBRO: NOVAS PERSPECTIVAS DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS

MARIA EDUARDA DA ROCHA PEREIRA¹
JULIA BARBIERI ORTIZ¹
MARIANA VIDAL FIDALGO¹
MARIA CLARA DAGRAVA SOARES BRITO¹
ANA CLARA SANINI DE PAULA¹
EDUARDA DOS SANTOS FUCK¹
JOÃO GABRIEL ZIPPERER RODRIGUES¹
HELENA MARTINS KLAUMANN DE SOUZA¹
MARIA CLARA MARCHIORI MAFRA¹
ANNA CAROLINA DA ROSA VANELLI¹
ELOISA KMIECIK¹
KAUÊ SANTIAGO MILITÃO¹
JULIA HUNHOFF¹

1. Discente – Medicina da Universidade do Vale do Itajaí.

Palavras-chave: Síndrome do Intestino Irritável; Microbioma Intestinal; Eixo Cérebro-Intestino.

INTRODUÇÃO

A síndrome do intestino irritável (SII) é um distúrbio funcional gastrointestinal crônico de elevada prevalência e impacto clínico, definida por dor abdominal recorrente associada a alterações no hábito intestinal, na ausência de marcadores diagnósticos sensíveis e específicos (CHEN *et al.*, 2022; MAYER *et al.*, 2023). A prevalência global estimada é de aproximadamente 8,9% em homens e 14% em mulheres, variando conforme características populacionais, critérios diagnósticos e metodologias epidemiológicas empregadas (MAYER *et al.*, 2023). Clinicamente, manifesta-se por dor abdominal persistente ou intermitente, distensão, empachamento e mudanças na frequência e consistência das fezes, sintomas que impactam de maneira substancial a qualidade de vida e a funcionalidade social e ocupacional (CHEN *et al.*, 2022).

O diagnóstico da SII baseia-se nos critérios clínicos de Roma IV, que a definem pela ocorrência de dor abdominal em pelo menos um dia por semana nos últimos três meses, associada a dois ou mais dos seguintes achados: relação com a defecação, alteração na frequência das evacuações e mudança na forma das fezes. Os sintomas devem ter início há, no mínimo, seis meses, permitindo a subclassificação em SII com diarreia predominante (SII-D), constipação predominante (SII-C), hábito misto (SII-M) ou não classificada (CHEN *et al.*, 2022; GHAFARI *et al.*, 2022).

Sua fisiopatologia é multifatorial e heterogênea, resultante da interação entre predisposição genética, fatores psicossociais, eventos infecciosos, alterações da motilidade gastrointestinal, disfunção da barreira epitelial, inflamação de baixo grau, hipersensibilidade visceral e desequilíbrios da microbiota intestinal (CHEN *et*

al., 2022; KARAKAN *et al.*, 2021). A imprevisibilidade sintomática figura entre os principais fatores de sofrimento dos pacientes. Estudos demonstram que indivíduos com SII grave apresentam elevada carga subjetiva da doença, chegando a expressar preferência por cenários hipotéticos sem sintomas, evidenciando o impacto profundo na percepção de saúde (GHAFARI *et al.*, 2022).

O eixo intestino–cérebro constitui o principal sistema integrador envolvido na fisiopatologia da SII, sustentando comunicação bidirecional entre sistema nervoso central, sistema nervoso entérico, imunidade e microbiota intestinal, por vias neurais, endócrinas, imunes e metabólicas (FÜLLING *et al.*, 2020). A microbiota modula neurotransmissores, especialmente serotonina, dopamina e GABA, regula proteínas de junção estreita, interage com mastócitos e influencia a homeostase neuroendócrina, sobretudo através do nervo vago e da ativação do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (KARAKAN *et al.*, 2021; MAYER *et al.*, 2023).

Esses avanços deslocam o manejo da SII de um paradigma estritamente sintomático para abordagens diagnósticas e terapêuticas integradas, orientadas pela fenotipagem fisiopatológica e por estratégias de medicina de precisão (SHIN & KASHYAP, 2021; DONG & MAYER, 2024). Diretrizes contemporâneas de sociedades gastroenterológicas, como o *American College of Gastroenterology* e a *British Society of Gastroenterology*, enfatizam a necessidade de formulações diagnósticas positivas, educação em saúde, intervenções comportamentais e acompanhamento multidisciplinar como pilares do cuidado (LACY *et al.*, 2021; VASANT *et al.*, 2021; MSD MANUALS, 2024). Nesse contexto, torna-se fundamental sintetizar as principais evidências atuais para compreender como os componentes do eixo intestino–cérebro e da microbiota moldam a fisiopatologia e orientam

novas perspectivas terapêuticas da SII; assim, este capítulo tem como objetivo revisar criticamente os avanços recentes sobre a interação entre microbiota, eixo intestino–cérebro e manifestações clínicas da síndrome do intestino irritável.

MÉTODO

Foi conduzida uma revisão narrativa de literatura, com buscas nas bases PubMed, SciELO e Scopus. Utilizaram-se termos controlados do vocabulário MeSH, combinados por operadores booleanos, incluindo a estratégia principal: “*Irritable Bowel Syndrome*” AND (“*Gut-Brain Axis*” OR “*Brain-Gut Interaction*”) AND (“*Intestinal Microbiota*” OR “*Gut Microbiome*” OR “*Psychobiotics*”). Também foram aplicados descritores em português (“*síndrome do intestino irritável*”, “*eixo intestino–cérebro*”, “*microbiota intestinal*”, “*psicobióticos*”), visando ampliar a sensibilidade da seleção e contemplar a literatura latino-americana.

Foram incluídos estudos publicados entre 2020 e 2025, disponíveis na íntegra, que abordassem aspectos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos da SII sob a perspectiva do eixo intestino–cérebro–microbiota. A seleção priorizou revisões sistemáticas, ensaios clínicos e diretrizes recentes, especialmente as recomendações da *American College of Gastroenterology* e da *British Society of Gastroenterology*.

Foram excluídas publicações duplicadas, sem correlação clínica ou com foco em doenças orgânicas primárias (como, por exemplo, câncer gastrointestinal e doença inflamatória intestinal). A síntese dos achados foi realizada de forma descritiva e integrativa, organizando as evidências por convergências temáticas e lacunas relevantes para a prática clínica, conforme

característico do método narrativo, sem aplicação de meta-análise ou avaliação formal de viés.

RESULTADOS

Na SII, observa-se uma disbiose marcada, caracterizada pela redução da diversidade microbiana intestinal e pelo aumento de bifidobactérias, lactobacilos e enterobactérias (CHEN *et al.*, 2022). Entretanto, a literatura ainda é heterogênea: enquanto alguns estudos identificam diferenças claras na composição da microbiota entre pacientes com SII e indivíduos saudáveis, outros não demonstram alterações significativas entre os grupos avaliados (HILLESTAD *et al.*, 2022).

Os mecanismos pelos quais a microbiota influencia a fisiopatologia da SII ainda não estão completamente elucidados (CHEN *et al.*, 2022). A ausência de um consenso sólido sobre o que caracteriza uma microbiota verdadeiramente “saudável” e a grande variabilidade metodológica entre os estudos dificultam o estabelecimento de um padrão microbiano típico da síndrome (CHEN *et al.*, 2022). Apesar dessas limitações, a superpopulação bacteriana do intestino delgado (SIBO) destaca-se como uma condição altamente prevalente em pacientes com SII (STENGEL *et al.*, 2021).

Evidências indicam que a disbiose pode modular a atividade imune local, em especial pela alteração da ativação de mastócitos (CHEN *et al.*, 2022). Estudos demonstram que pacientes com SII apresentam maior concentração e ativação de mastócitos na mucosa intestinal quando comparados a controles saudáveis. Essa atividade intensificada é relevante porque essas células estabelecem comunicação direta com o sistema nervoso por meio de mediadores como substância P, noradrenalina e serotonina libera-

da pelos próprios mastócitos. Esse microambiente favorece a amplificação dos sinais entéricos e contribui para o aumento da sensibilidade intestinal, intensificando a excitabilidade de neurônios do sistema nervoso entérico (HILLESTAD *et al.*, 2022).

No campo dos marcadores inflamatórios, os resultados permanecem inconclusivos. Há estudos que identificam aumento de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-8, IL-17 e TNF- α , bem como redução da citocina anti-inflamatória IL-10, enquanto outros não demonstram diferenças estatisticamente significativas entre pacientes com SII e indivíduos saudáveis (HILLESTAD *et al.*, 2022).

A permeabilidade intestinal aumentada é um achado frequentemente relatado na SII e representa um mecanismo biológico plausível para a maior exposição da microbiota ao sistema nervoso entérico, a células imunes da submucosa e à circulação sistêmica (HILLESTAD *et al.*, 2022). Embora a correlação entre permeabilidade alterada e gravidade clínica dos sintomas ainda não esteja totalmente estabelecida, a exposição amplificada do aparato neuronal e imunológico submucoso pode justificar biologicamente a hipersensibilidade visceral e a dor abdominal recorrente presentes na síndrome. Estudos apontam para redução da expressão de proteínas de junção estreita, incluindo ocludina, zonula occludens-1 e claudina-1, no duodeno, jejuno e cólon de pacientes com SII, um achado coerente com a maior possibilidade de translocação bacteriana (HILLESTAD *et al.*, 2022).

Quanto aos impactos neuroquímicos, os resultados sustentam múltiplas vias de comunicação intestino-cérebro. Alterações na microbiota parecem associar-se a maior prevalência de manifestações neuropsiquiátricas. Em estudo com 228 pacientes com SII, observou-se maior prevalência de ansiedade, depressão e suspeita de transtornos alimentares quando comparados a

grupos controle saudáveis (STENGEL *et al.*, 2021). Esquizofrenia, ansiedade e depressão são condições frequentemente associadas à SII, e há evidências de que alterações microbianas podem influenciar ou modular essas manifestações clínicas (CHEN *et al.*, 2022).

A via serotoninérgica também revela sinais de perturbação funcional. A serotonina (5-HT), sintetizada tanto no cérebro quanto no intestino a partir do triptofano, exerce funções regulatórias fundamentais no sistema gastrointestinal: modula o peristaltismo, a secreção intestinal, a permeabilidade da barreira epitelial e a inflamação mucosa. Além disso, a 5-HT pode sensibilizar receptores entéricos e aferências viscerais, facilitando quadros de diarreia, desconforto e dor abdominal na SII. Em pacientes com SII-D, observa-se aumento de receptores 5-HT₃ e 5-HT na mucosa intestinal quando comparados a indivíduos saudáveis, sugerindo disfunção na modulação serotoninérgica local e contribuição para o fenótipo clínico diarreico (CHEN *et al.*, 2022).

Sinais de participação dopaminérgica também emergem da literatura. Espécies bacterianas como *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Bacillus subtilis* e *Bacillus mycoides* são capazes de sintetizar dopamina, e mudanças na microbiota podem interferir na modulação de circuitos dopaminérgicos intestinais e centrais. Ainda que existam divergências nas quantificações séricas e urinárias de dopamina entre subtipos de SII, níveis reduzidos em alguns perfis clínicos e aumentados em pacientes com SII-C em outros, a dopamina permanece reconhecida como um mediador neuroquímico relevante na fisiopatologia da SII (CHEN *et al.*, 2022).

Em paralelo, resultados também sustentam a disfunção do sistema inibitório GABAérgico. Em pacientes com SII-D, há evidências de redução da enzima GAD2, do próprio GABA e dos receptores GABA-B1 e GABA-B2, além

do aumento da expressão do transportador GAT-2, um perfil coerente com o aumento da excitabilidade de neurônios entéricos e menor controle da transmissão sensorial visceral. Achados pré-clínicos também demonstram aumento do receptor GABA-A $\alpha 3$ no cólon de camundongos submetidos a estresse, sugerindo interferência do estresse sobre a sinalização GABAérgica, reforçando a intersecção entre fatores psicológicos e imunes no modelo fisiopatológico da SII e apontando para agonistas e análogos de GABA como possibilidades terapêuticas futuras (CHEN *et al.*, 2022).

Por fim, o cenário ômico reforça a heterogeneidade fisiopatológica e abre caminhos para maior precisão diagnóstica. Tecnologias recentes de sequenciamento e de integração multiômica permitiram correlacionar dados do microbioma, microbioma, viroma, genômica, transcriptômica, proteômica e metabolômica, construindo um panorama integrado das interações hospedeiro-microrganismo-cérebro na síndrome. Perfis clínicos como SII-C e SII-D mostram assinaturas distintas, incluindo a participação de gêneros bacterianos como *Blautia obeum*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides stercoris* e *Faecalibacterium prausnitzii* na modulação de aspectos inflamatórios, motores e sensoriais, além da participação de metabólitos como triptofano, fenilalanina e SCFAs em redes neurais centrais envolvidas no processamento sensorial e da dor. Esses avanços favorecem um futuro de estratificação diagnóstica e terapêutica baseado em perfis composicionais e funcionais mais robustos (SHIN & KASHYAP, 2021).

DISCUSSÃO

Integração entre microbiota, cérebro e imunidade

A fisiopatologia da SII evidencia a íntima interação entre microbiota intestinal, imunidade

mucosa e circuitos neurais centrais e periféricos, configurando um distúrbio de integração neuroimune. A disbiose emerge como fator relevante porque microrganismos intestinais modulam diretamente a síntese, liberação e metabolismo de neurotransmissores e neuropeptídeos envolvidos na motilidade e sensibilidade visceral. Alterações na microbiota podem repercutir na regulação da serotonina, dopamina e GABA, influenciando limiares de dor, motilidade intestinal e a sinalização aferente ao sistema nervoso central (CHEN *et al.*, 2022).

Paralelamente, a ativação aumentada de mastócitos próximos às terminações nervosas da submucosa é um achado frequente na SII. Essas células liberam mediadores neuroativos, especialmente serotonina, substância P e catecolaminas, que amplificam a excitabilidade neuronal no sistema nervoso entérico, contribuindo diretamente para a hipersensibilidade visceral e para a dor abdominal crônica (HILLES-TAD *et al.*, 2022).

Além da neuromodulação, o microambiente inflamatório intestinal de baixo grau tem sido descrito como potencial elemento amplificador da hipersensibilidade visceral. Mesmo elevações discretas de citocinas pró-inflamatórias e ativação mastocitária podem comprometer a barreira epitelial, aumentando a permeabilidade intestinal e facilitando a exposição de antígenos microbianos ao aparato imune, vascular e neuronal submucoso. Esse processo pode repercutir em redes cerebrais envolvidas no processamento da dor e respostas comportamentais ao estresse, o que reforça a bidirecionalidade do eixo intestino-cérebro na SII (MAYER *et al.*, 2023).

Desse modo, observa-se que eventos periféricos (inflamação, mastócitos, permeabilidade e disbiose) e centrais (sensibilização à dor e resposta ao estresse) interagem continuamente, o

que ajuda a explicar a variabilidade dos sintomas e a frequente coexistência de comorbidades neuropsiquiátricas. Em razão dessa interdependência, estratégias terapêuticas que consideram simultaneamente neuroinflamação, microbiota e aspectos psicocomportamentais tendem a demonstrar maior alcance fisiopatológico do que abordagens estritamente sintomáticas (GHAF-FARI *et al.*, 2022).

Implicações diagnósticas e medicina personalizada

A SII é atualmente compreendida como um distúrbio funcional no qual a comunicação disfuncional do eixo intestino–cérebro impacta motilidade, percepção da dor e imunidade mucosa. Essa integração ocorre por vias neuroanatómicas e neuroendócrinas, principalmente por meio do nervo vago, do sistema nervoso entérico, do sistema nervoso autônomo e do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal, que, em situações de estresse psicológico ou físico, podem alterar a barreira mucosa e influenciar a composição e função da microbiota intestinal (KARAKAN *et al.*, 2021).

Esse entendimento tem implicações diretas na forma como a SII é diagnosticada: em um cenário de elevada heterogeneidade dos mecanismos subjacentes, a formulação diagnóstica é baseada predominantemente em sintomas se mostra insuficiente. A literatura reforça a importância de incorporar ao processo diagnóstico a triagem ativa de aspectos psicológicos, rotina de vida e eventos precipitantes possivelmente envolvidos com exacerbações sintomáticas. Quadros concomitantes de ansiedade e depressão, além de suspeita de transtornos alimentares, são mais prevalentes em pacientes com SII e podem influenciar tanto a percepção da dor quanto a adesão às intervenções propostas, reforçando a necessidade de uma abordagem per-

sonalizada e integrativa desde a etapa diagnóstica (STENGEL *et al.*, 2021; CHEN *et al.*, 2022).

Além disso, intervenções como testes terapêuticos com dietas específicas, particularmente a abordagem baixa em FODMAPs, têm sido utilizadas não apenas como manejo, mas como ferramenta auxiliar na estratificação de padrões individuais de tolerância alimentar e reatividade intestinal. A ausência de resposta clínica após o período inicial de um teste dietético criterioso deve direcionar o profissional a reavaliar mecanismos fisiopatológicos predominantes e considerar a suspensão da restrição, buscando alternativas mais assertivas (ZHANG & SU, 2025).

Por fim, avanços em métodos de sequenciamento e abordagens multiômicas começam a revelar assinaturas distintas de microbioma e metabolômica conforme subtipos clínicos (SII-D vs. SII-C vs. SII-M), abrindo caminhos importantes para biomarcadores mais robustos e para medicina de precisão. Microrganismos específicos e metabólitos microbianos demonstram potencial de interação com redes cerebrais envolvidas no processamento sensorial, percepção de dor e comportamento alimentar, reforçando que a heterogeneidade fisiopatológica pode ser progressivamente mapeada por modelos integrados hospedeiro–microbioma–cérebro, ainda em consolidação (DONG & MAYER, 2024; SHIN & KASHYAP, 2021).

Perspectivas terapêuticas integradas

O manejo da SII tem se deslocado progressivamente para uma abordagem integrada que reconhece o papel central da comunicação intestino–cérebro e suas repercussões sobre motilidade, percepção da dor, permeabilidade intestinal e inflamação mucosa. Nesse modelo, a construção de um vínculo terapêutico sólido e a

educação adequada do paciente são etapas fundamentais para promover segurança, expectativas realistas e maior adesão às intervenções multifatoriais (LACY *et al.*, 2021; VASANT *et al.*, 2021).

Entre as intervenções, a dieta baixa em FODMAPs é recomendada como estratégia de segunda linha quando as medidas alimentares iniciais não são suficientes. Entretanto, estudos mostram que, apesar de reduzir dor e distensão abdominal, essa abordagem pode diminuir a diversidade da microbiota intestinal e a quantidade de bactérias benéficas após poucas semanas de restrição, especialmente gêneros fundamentais como *Bifidobacterium*, que contribuem para o controle do pH intestinal e prevenção de infecções por meio da produção de ácido lático e ácido acético. Em razão disso, a restrição deve ser criteriosa e supervisionada, mantida por até 4 semanas, sendo seguida pela etapa de reintrodução gradual para estabelecer limiares individuais de tolerância e evitar prejuízos sustentados à microbiota intestinal (ZHANG & SU, 2025).

Além das intervenções alimentares, neuromoduladores, especialmente antidepressivos tricíclicos, apresentam forte recomendação por diretrizes, pois atuam na modulação de vias de dor e hipersensibilidade visceral independentemente da presença de transtornos depressivos, reforçando o alcance neurofisiológico dessas abordagens terapêuticas. A integração farmacológica também deve ser direcionada conforme o subtipo clínico: fármacos secretagogos e pró-motilidade, como linaclotida e lubiprostona, demonstram eficácia na constipação predominante (SII-C), enquanto antibióticos não absorvíveis, como rifaximina, moduladores opioides-intestinais (eluxadolina) e antagonistas 5-HT3 (ondansetrona, alosetrona), constituem opções validadas na diarreia predominante (SII-D) (LACY *et al.*, 2021; MSD MANUALS, 2024).

Terapias psicoterapêuticas e de neuromodulação comportamental, como terapia cognitivo-comportamental adaptada para SII e hipnoterapia dirigida ao intestino, são especialmente recomendadas em cenários refratários ou quando fatores emocionais demonstram impacto significativo na cronificação dos sintomas. Intervenções como ioga e hipnose têm demonstrado benefícios na redução dos sintomas principais e de manifestações extraintestinais associadas ao estresse, atuando por vias fisiológicas e psicocomportamentais, o que reforça o modelo integrado do manejo (ZHANG & SU, 2025; WHELAN *et al.*, 2024).

Nesse sentido, modelos de cuidado multidisciplinares envolvendo gastroenterologistas, nutricionistas, psicólogos, hipnoterapeutas, psiquiatras e fisioterapeutas pélvicos mostram maior alcance clínico, promovendo redução significativa na gravidade dos sintomas e impacto funcional sustentado na Escala de Gravidade de Sintomas da SII, com benefícios mantidos a longo prazo (WHELAN *et al.*, 2024).

Apesar dos avanços observados, ainda existem lacunas relevantes na literatura, particularmente sobre os impactos comparativos entre diferentes graus de restrição dietética, suplementação alimentar, dose-resposta de intervenções comportamentais e as interações exatas entre microbiota e neurotransmissores. Esses pontos reforçam a necessidade de novos estudos para consolidar estratégias cada vez mais precisas, seguras e fisiopatologicamente embasadas no manejo da SII.

CONCLUSÃO

A SII representa um distúrbio complexo e multifatorial, no qual interações dinâmicas entre microbiota, sistema imunológico e sistema nervoso central moldam diretamente os sintomas (tanto a manifestação quanto a persistência

deles). A compreensão atual ressalta que a SII não pode ser interpretada apenas como um transtorno gastrointestinal, mas como uma condição que surge da disfunção do eixo intestino–cérebro, envolvendo alterações neuroquímicas, inflamação de baixo grau, permeabilidade intestinal aumentada e disbiose. Esses componentes se entrelaçam e influenciam profundamente a sensibilidade visceral, a motilidade e as respostas emocionais, o que explica a ampla variabilidade dos sintomas e sua forte associação com transtornos psíquicos.

Em relação ao diagnóstico, essa perspectiva fisiopatológica reforça a necessidade de uma avaliação que ultrapasse a análise isolada dos sintomas intestinais. A integração de aspectos psicológicos, hábitos de vida e fatores ambientais melhora a precisão diagnóstica e orienta intervenções mais assertivas. Assim, compreender a SII como um distúrbio de interação intestino–cérebro sustenta práticas de medicina personalizada, que incluem triagem de fatores emocionais, reconhecimento de eventos estressores e avaliação da alimentação, permitindo ao profissional determinar abordagens mais completas e eficazes.

No âmbito terapêutico, o avanço do conhecimento sobre os mecanismos da SII promoveu uma mudança significativa no manejo, destacando a importância de estratégias que atuem

simultaneamente no intestino, no cérebro e na microbiota. Dietas específicas, como a abordagem baixa em FODMAP, neuromoduladores, probióticos e psicoterapia, por exemplo, têm se mostrado eficazes quando aplicadas de forma criteriosa e individualizada. Entretanto, é essencial reconhecer que intervenções restritivas exigem acompanhamento especializado para evitar prejuízos nutricionais ou alterações indesejadas da microbiota intestinal. Ademais, o vínculo terapêutico forte e a comunicação clara entre profissional e paciente têm papel central, promovendo adesão, segurança e melhor resposta clínica.

Por fim, torna-se claro que o manejo ideal da SII necessita de uma abordagem integrada e multidisciplinar, envolvendo gastroenterologistas, nutricionistas, psicólogos e outros profissionais especializados. Essa integração amplia a compreensão do paciente como um todo e melhora significativamente a gravidade dos sintomas e a qualidade de vida a longo prazo. Apesar dos avanços, ainda existem lacunas importantes na literatura, principalmente sobre impacto de dietas específicas, terapias combinadas e interações entre microbiota e neurotransmissores. Portanto, novos estudos são necessários para aprofundar essas relações e fortalecer estratégias terapêuticas inovadoras, contribuindo para um cuidado mais preciso, humano e eficaz.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHEN, M. *et al.* Neurotransmitter and intestinal interactions: focus on the microbiota–gut–brain axis in irritable bowel syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, 2022. doi: 10.3389/fendo.2022.833032.
- HILLESTAD, E.M.R. *et al.* Gut bless you: the microbiota–gut–brain axis in irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, v. 28, p. 412, 2022. doi: 10.3748/wjg.v28.i4.412.
- KARAKAN, T. & ÖZKUL, C. *et al.* Gut-brain-microbiota axis: antibiotics and functional gastrointestinal disorders. *Nutrients*, v. 13, p. 389, 2021. doi: 10.3390/nu13020389.
- LACY, B.E. *et al.* ACG clinical guideline: management of irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology*, v. 116, p. 17, 2021. doi: 10.14309/ajg.0000000000001036.
- MSD MANUALS. Irritable bowel syndrome (IBS): overview. Kenilworth: Merck Sharp & Dohme, 2024.
- MAYER, E.A. *et al.* The neurobiology of irritable bowel syndrome. *Molecular Psychiatry*, v. 28, p. 1451, 2023. doi: 10.1038/s41380-022-01787-x.
- STENGEL, A. *et al.* Neurogastroenterology: focus on the gut-brain axis. *Frontiers in Psychiatry*, v. 12, 2021. doi: 10.3389/fpsy.2021.635401.
- VASANT, D.H. *et al.* British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*, v. 70, p. 1214, 2021. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324598.
- ZHANG, H. & SU, Q. Low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: insights from the microbiome. *Nutrients*, v. 17, p. 544, 2025. doi: 10.3390/nu17030544.