



## ANO GLOBAL CONTRA Dor Visceral

Outubro 2012 – Outubro 2013

### Fichas informativas

#### **Distúrbios Intestinais Funcionais Dolorosos: Fatores Psicológicos.**

#### **Painful Functional Bowel Disorders: Psychological Factors**

As síndromes intestinais funcionais dolorosas, como síndrome do intestino irritável e dispepsia funcional (DF) são caracterizadas por dor abdominal persistente ou recorrente e sem explicação. Essas síndromes são comuns em todo o mundo e afetam até 15-20% da população [3,10,12,15]. Vários mecanismos já foram sugeridos para explicar tal síndrome, com dois aspectos principais dominando a literatura clínica [ 10]. Primeiro, a hipersensibilidade visceral a distensões mecânicas é encontrada em um subgrupo importante de pacientes e parece estar relacionada à dor pós-prandial [14,18,22]. Segundo, os problemas psicológicos e psiquiátricos são muito comuns e considerados como tendo função patogênica, uma vez que pacientes com DF são mais ansiosos e deprimidos do que controles saudáveis [2,12,15,21]. Em estudo clínico que incluiu entrevistas psiquiátricas estruturadas, os pesquisadores observaram que 87% dos pacientes com DF tinham diagnóstico psiquiátrico, comparados a apenas 25% dos pacientes com dispepsia orgânica [15]. Os fatores psicológicos relacionados à pacientes com DF incluíram distúrbios depressivos importantes, ansiedade e somatização [10,12].

## **Fatores Psicológicos como Desencadeantes de Sintomas Gastrointestinais**

Qualquer um que já sentiu alterações nos hábitos intestinais devido a estresse pode atestar o fato que o cérebro pode influenciar a função e a sensação intestinal. Vários estudos clínicos sugeriram que a comorbidade psicossocial contribui de forma importante para a gravidade da dispepsia funcional e seu impacto na qualidade de vida [19]. Tais achados são reforçados por volume considerável de pesquisas experimentais que relacionam estresse e depressão à função sensitiva e motora gastrointestinal alterada [1,5,6,9,17]. Juntos, esses achados levaram à crença generalizada de que os sintomas físicos da DF refletem somatização ou distúrbio induzido por estresse da fisiologia do trato GI superior. Na verdade, o tratamento bem sucedido de pacientes com distúrbios intestinais funcionais requer atenção cuidadosa a esses fatores psicossociais, em conjunto com profissionais de saúde mental.

## **Problemas Gastrointestinais como Desencadeantes de Sintomas Psicológicos**

Apesar dos estudos acima, ainda não está claro se a associação entre distúrbios intestinais funcionais e sintomas psicológicos é a causa ou o efeito. Essa questão vai exigir estudos longitudinais conduzidos com rigor que documentem o início da disfunção psicossocial com relação aos sintomas viscerais. Na verdade, estudos recentes indicam que a relação pode ser bidirecional – sintomas intestinais podem levar a problemas psicológicos e vice versa. Por exemplo, pesquisadores australianos acompanharam uma coorte de pacientes prospectivamente por 12 anos e observaram que entre pessoas sem distúrbio gastrointestinal funcional (DGIF) basal, níveis mais altos de ansiedade representaram um importante preditor independente do desenvolvimento de DGIF 12 anos depois. Ao contrário, entre pessoas sem níveis elevados de ansiedade e depressão basais, aqueles com DGIF basal tinham níveis significativamente altos de ansiedade e depressão durante o período de acompanhamento [7]. Tais resultados são reforçados por achados experimentais que sugerem que irritação intestinal leve e transitória em animais recém-nascidos pode levar a características de depressão e ansiedade que persistem até a idade adulta [11].

## **O Eixo Cérebro-Intestino e Circuitos Biológicos e Neurais Subjacentes**

A base biológica desses fenômenos está apenas começando a ser entendida. O intestino e o cérebro se comunicam por vários meios, inclusive mecanismos hormonais e neurais. Um exemplo importante de envolvimento hormonal é o fator de liberação da corticotropina (FLC), hormônio secretado pelo hipotálamo. Mudanças experimentais na secreção de FLC e a expressão de seu receptor FLC1 já foram implicadas na fisiopatologia de fenômenos relacionados ao estresse, além de ansiedade, depressão e mudanças na mobilidade gastrointestinal e na sensação visceral [16,20]. Vários antagonistas do receptor FLC já demonstraram capacidade de bloquear aumento de atividade do cólon e sensações dolorosas induzidas por estresse agudo ou crônico [13].

O intestino também envia informações a vários núcleos importantes do cérebro pelas fibras ascendentes no nervo vago, com consequências potencialmente de longo alcance. A amígdala central, por exemplo, transforma sinais nocivos e estressantes em respostas comportamentais e autonômicas que incluem ansiedade e depressão. Um estudo recente demonstrou que um probiótico (*Lactobacillus rhamnosus*) pode reduzir a corticosterona induzida por estresse e o comportamento relacionado à ansiedade e depressão em ratos, mas esse efeito benéfico pode ser bloqueado pela vagotomia [2,8]. A modulação elétrica do nervo vago foi aprovada pela Food and Drug Administration dos EUA para o tratamento da depressão [4]. Portanto, o nervo vago pode modular respostas emocionais a estímulos gastrointestinais.

## **Fatos e Falácias**

Está claro que a morbidade psicológica é comum em pacientes com dor visceral funcional e entender essa questão é crucial para o tratamento ideal desses distúrbios. O que não está claro é quanto dessa comorbidade é causa e quanto é efeito. Mesmo assim, o reconhecimento dessa associação levou a muitas consequências não intencionais, inclusive a estigmatização dessa síndrome como estando “totalmente na cabeça”, ignorar o sofrimento do paciente e falta de abordagem organizada ao desenvolvimento de medicamentos. Muito ainda precisa ser aprendido sobre o relacionamento complexo entre o “grande cérebro” na cabeça e o “pequeno cérebro” no intestino, e sobre como a doença de um pode levar a mudanças no outro. A

pesquisa nessa área poderia mudar de forma importante nossa abordagem clínica e o tratamento desses distúrbios.

#### Referências

- [1] Aro P, Talley NJ, Ronkainen J, Storskrubb T, Vieth M, Johansson SE, Bolling-Sternevald E, Agreus L. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III criteria) in a Swedish population-based study. *Gastroenterology* 2009;137:94–100.
- [2] Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:16050–5.
- [3] Choung RS, Talley NJ. Novel mechanisms in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2006;12:673–7.
- [4] Grimm S, Bajbouj M. Efficacy of vagus nerve stimulation in the treatment of depression. *Expert Rev Neurother* 2010;10:87–92.
- [5] Hsu YC, Liou JM, Liao SC, Yang TH, Wu HT, Hsu WL, Lin HJ, Wang HP, Wu MS. Psychopathology and personality trait in subgroups of functional dyspepsia based on Rome III criteria. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2534–42.
- [6] Kellow JE, Azpiroz F, Delvaux M, Gebhart GF, Mertz HR, Quigley EM, Smout AJ. Applied principles of neurogastroenterology: physiology/motility sensation. *Gastroenterology* 2006;130:1412–20.
- [7] Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut* 2012;61:1284–90.
- [8] Konsman JP, Luheshi GN, Bluthé RM, Dantzer R. The vagus nerve mediates behavioural depression, but not fever, in response to peripheral immune signals; a functional anatomical analysis. *Eur J Neurosci* 2000;12:4434–46.
- [9] Langeluddecke P, Goulston K, Tennant C. Psychological factors in dyspepsia of unknown cause: a comparison with peptic ulcer disease. *J Psychosom Res* 1990;34:215–22.
- [10] Lee KJ, Kindt S, Tack J. Pathophysiology of functional dyspepsia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:707–16.
- [11] Liu L, Li Q, Sapolsky R, Liao M, Mehta K, Bhargava A, Pasricha PJ. Transient gastric irritation in the neonatal rats leads to changes in hypothalamic CRF expression, depression- and anxiety-like behavior as adults. *PLoS One* 2011;6:e19498.
- [12] Magni G, di Mario F, Bernasconi G, Mastropaolo G. DSM-III diagnoses associated with dyspepsia of unknown cause. *Am J Psychiatry* 1987;144:1222–3.
- [13] Martínez V, Tache Y. CRF1 receptors as a therapeutic target for irritable bowel syndrome. *Curr Pharm Des* 2006;12:4071–88.
- [14] Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998;42:814–22.
- [15] Mimidis K, Tack J. Pathogenesis of dyspepsia. *Dig Dis* 2008;26:194–202.
- [16] Tache Y, Kiank C, Stengel A. A role for corticotropin-releasing factor in functional gastrointestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:270–7.
- [17] Tache Y, Martínez V, Million M, Wang L. Stress and the gastrointestinal tract III. Stress-related alterations of gut motor function: role of brain corticotropin-releasing factor receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G173–7.
- [18] Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001;121:526–35.
- [19] Tack J, Masaoka T, Janssens P. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:549–57.
- [20] Trimble N, Johnson AC, Foster A, Greenwood-van Meerveld B. Corticotropin-releasing factor receptor 1-deficient mice show decreased anxiety and colonic sensitivity. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:754–60.
- [21] Van Oudenhove L, Vandenberghé J, Geeraerts B, Vos R, Persoons P, Fischler B, Demyttenaere K, Tack J. Determinants of symptoms in functional dyspepsia: gastric sensorimotor function, psychosocial factors or somatisation? *Gut* 2008;57:1666–73.
- [22] Vandenberghé J, Vos R, Persoons P, Demyttenaere K, Janssens J, Tack J. Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity: sensitisation of pain specific or multimodal pathways? *Gut* 2005;54:914–9.