



Distúrbios Intestinais Funcionais Dolorosos: Fatores Psicológicos

As Síndromes intestinais funcionais dolorosas, como a síndrome do colon irritável e dispepsia funcional (DF) caracterizam-se por dor inexplicável no abdômen, persistente ou recorrente. Estas síndromes são comuns em todo o mundo, afetando até 15-20% da população [3,10,12,15]. Uma série de mecanismos têm sido sugeridos para explicar esta síndrome, com dois grandes temas que dominam a literatura clínica [10]. Primeiro, a hipersensibilidade visceral à distensão mecânica é encontrada num subconjunto significativo de doentes e parece correlacionar-se com a dor pós-prandial [14,18,22]. Segundo, os problemas psicológicos e psiquiátricos são muito comuns e terão um papel patogénico, uma vez que doentes com DF são mais ansiosos e depressivos do que os indivíduos controlo saudáveis [3,12,15,21]. Num estudo clínico, que incluiu entrevistas psiquiátricas estruturadas, os investigadores descobriram que 87% dos doentes com DF teve um diagnóstico psiquiátrico, comparativamente com apenas 25% dos doentes com dispepsia orgânica [15]. Os fatores psicológicos relacionados com doentes com DF incluem transtornos depressivos, transtornos ansiosos e somatização [10,12].

Fatores Psicológicos como Indutores de Sintomas Gastrointestinais

Alguém que tenha experienciado "borboletas no estômago" ou alterações nos hábitos intestinais relacionadas com o stress pode atestar o facto de que o cérebro pode influenciar a sensação e a função intestinal. Diversos estudos clínicos têm sugerido que a comorbidade psicossocial é um dos principais contribuintes para a gravidade da dispepsia funcional e o seu impacto na qualidade de vida [19]. Estas conclusões são corroboradas por um volume considerável de pesquisa experimental que liga o stress e a depressão à alteração da função gastrointestinal sensorial e motora [1,5,6,9,17]. Juntas, essas descobertas levaram à crença generalizada de que os sintomas físicos da DF refletem tanto somatização como perturbação induzida por stress da fisiologia gastrointestinal superior.

De facto, o tratamento bem-sucedido, de doentes com distúrbios intestinais funcionais requer muita atenção a estes fatores psicossociais, e muitas vezes, consulta com os profissionais de saúde mental.

Problemas Gastrointestinais como Indutores de Sintomas Psicológicos

Apesar dos estudos analisados acima, ainda não está claro se a associação entre os distúrbios intestinais funcionais e sintomas psicológicos representam a causa ou o efeito. Esta questão vai exigir estudos longitudinais rigorosamente realizados, que documentem o aparecimento de disfunção psicossocial em relação aos sintomas viscerais. De facto, estudos recentes indicam que a relação pode ser bidirecional- os sintomas no intestino podem originar problemas psicológicos, e vice-versa. Por exemplo, investigadores Australianos, seguiram

prospectivamente um grupo de doentes durante 12 anos e descobriram que, entre as pessoas que no início do estudo não tinham distúrbio gastrointestinal funcional (DGIF), os níveis mais elevados de ansiedade,

representaram uma previsão significativa independente de novo desenvolvimento de DGIFs 12 anos mais tarde. Por outro lado, entre as pessoas que não tinham níveis elevados de ansiedade e depressão no início do estudo, aqueles com uma DGIF no início do estudo apresentavam níveis significativamente mais elevados de ansiedade e depressão no seguimento [7]. Estes resultados são reforçados por resultados experimentais que sugerem que a irritação, menor e transitória do intestino em animais recém-nascidos, pode conduzir a características de depressão e ansiedade, que persistem na idade adulta. [11]

O Eixo Cérebro-Intestinal e Circuitos Biológicos e Neurais Subjacentes

Estamos a começar a perceber a base biológica destes fenómenos. O intestino e o cérebro comunicam por vários meios, incluindo os mecanismos hormonais e neuronais. Um exemplo importante de envolvimento hormonal é o FLC (fator libertador de corticotropina), uma hormona segregada pelo hipotálamo. Alterações experimentais na secreção de FLC e expressão do seu receptor, FLC 1, têm sido implicados na patofisiologia de fenómenos relacionados com o stress, tais como a depressão, ansiedade, e alterações na motilidade gastrointestinal e sensação visceral [16,20]. Vários antagonistas de recetores de FLC também demonstraram a capacidade de bloquear o aumento da atividade do cólon e sensações dolorosas induzidas por stress agudo ou crónico. [13] O intestino também transmite informação para importantes núcleos do cérebro através de fibras ascendentes no nervo vago, com potenciais consequências de longo alcance. A amígdala central, por exemplo, transforma sinais nocivos e stressantes em respostas comportamentais e autonómicas que incluem a ansiedade e a depressão. Um relatório recente mostrou que um probiótico (*Lactobacillus rhamnosus*) pode reduzir a tensão induzida pela corticosterona e ansiedade -depressão -relacionada com o comportamento em ratos, mas este efeito benéfico pode ser prevenido com vagotomia [2,8]. A modulação elétrica do nervo vago foi aprovada pela Food and Drug Administration EUA para o tratamento da depressão [4]. Assim, o nervo vago pode modular a resposta emocional a estímulos gastrointestinais.

Factos e Falácias

É sabido que a morbilidade psicológica é comum em doentes com patologias funcionais de dor visceral, assim, a compreensão desta questão é crucial para um tratamento otimizado destas perturbações. O que não é claro é, quanto dessa comorbidade é causa e efeito. No entanto, o reconhecimento desta associação tem levado a muitas consequências inesperadas, incluindo a estigmatização da síndrome como sendo "tudo na cabeça", abandono de doentes, sofrimento e falta de uma abordagem organizada para o desenvolvimento de medicamentos. Ainda há muito a aprender sobre a complexa relação entre o "grande cérebro" na cabeça e "pequeno cérebro" no intestino e como a patologia num pode levar a alterações no outro. A investigação nesta área poderia alterar significativamente a nossa abordagem clínica e o tratamento destas perturbações.

Bibliografia

- [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] Chung 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] Martinez 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, Martinez 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, Janssen 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, Vandenberghe 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] Vandenberghe 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.