

## **PAPEL DOS ANTIDEPRESSIVOS NA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL: UMA REVISÃO**

*Naira Pereira da Silva do Rêgo Monteiro<sup>1</sup>, Nádia Pereira da Silva do Rêgo Monteiro<sup>1</sup>, Fernando José do Rêgo Monteiro<sup>2</sup>.*

### **REVISÃO**

#### **RESUMO**

**Introdução:** A síndrome do intestino irritável (SII) é uma condição gastrointestinal crônica caracterizada por dor abdominal e alterações nas fezes, afetando significativamente a qualidade de vida dos pacientes. A SII é associada a uma fisiopatologia complexa, incluindo alterações no microbioma intestinal, hipersensibilidade visceral e desregulação do eixo cérebro-intestino. Embora o tratamento da SII inclua abordagens diversas, os antidepressivos tricíclicos (ATCs) e os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) têm sido utilizados para aliviar a dor abdominal e melhorar a qualidade de vida. **Objetivo:** Revisar o papel dos ATCs e ISRSs no tratamento da SII, destacando seus efeitos sobre a dor abdominal e outros sintomas relacionados. **Metodologia:** Foi conduzida uma revisão narrativa de literatura através das bases de dados SCIELO, LILACS e PUBMED, com artigos publicados nos últimos cinco anos. A seleção considerou a relevância dos artigos para o uso de antidepressivos na SII, resultando na análise de 18 estudos. **Resultados e Discussão:** Na SII, os antidepressivos, especialmente ATCs e ISRSs, têm sido utilizados para tratar tanto a dor abdominal quanto os sintomas psicológicos associados. ATCs, como a amitriptilina, são eficazes na redução da dor abdominal e recomendados para a SII com diarreia (SII-D), apesar dos efeitos colaterais, como constipação e boca seca. Os ISRSs são úteis para a SII com constipação e no manejo da ansiedade, apresentando um perfil de efeitos adversos mais tolerável, embora com menor eficácia em comparação com ATCs. **Conclusão:** Antidepressivos desempenham um papel importante no tratamento da SII. ATCs são eficazes para dor abdominal, mas têm efeitos colaterais significativos. ISRSs são úteis na gestão da ansiedade e dos sintomas gerais com menos efeitos adversos. A escolha do antidepressivo deve ser personalizada, considerando os sintomas predominantes e os perfis de efeitos colaterais para otimizar a qualidade de vida dos pacientes com SII.

**Palavras-chave:** síndrome do intestino irritável; antidepressivos; tratamento farmacológico;

# ROLE OF ANTIDEPRESSANTS IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME: A REVIEW

## ABSTRACT

**Introduction:** Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic gastrointestinal condition characterized by abdominal pain and changes in bowel habits, significantly impacting patients' quality of life. IBS is associated with a complex pathophysiology, including alterations in the gut microbiome, visceral hypersensitivity, and dysregulation of the brain-gut axis. Although IBS treatment includes various approaches, tricyclic antidepressants (TCAs) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have been used to relieve abdominal pain and improve quality of life. **Objective:** To review the role of TCAs and SSRIs in the treatment of IBS, highlighting their effects on abdominal pain and other related symptoms. **Methodology:** A narrative review of literature was conducted using the SCIELO, LILACS, and PUBMED databases, focusing on articles published in the last five years. The selection considered the relevance of articles to the use of antidepressants in IBS, resulting in the analysis of 18 studies. **Results and Discussion:** In IBS, antidepressants, particularly TCAs and SSRIs, have been used to treat both abdominal pain and associated psychological symptoms. TCAs, such as amitriptyline, are effective in reducing abdominal pain and are recommended for IBS with diarrhea (IBS-D), despite side effects like constipation and dry mouth. SSRIs are useful for IBS with constipation and managing anxiety, presenting a more tolerable side effect profile, though with lower efficacy compared to TCAs. **Conclusion:** Antidepressants play a significant role in IBS treatment. TCAs are effective for abdominal pain but have significant side effects. SSRIs are beneficial for managing anxiety and general symptoms with fewer adverse effects. The choice of antidepressant should be personalized, considering predominant symptoms and side effect profiles to optimize the quality of life for IBS patients.

**Keywords:** irritable bowel syndrome; antidepressants; pharmacological treatment

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup>Centro Universitário Uninovafapi (UNINOVAFAPI). <sup>2</sup>Universidade Federal do Ceará (UFC).

**Dados da publicação:** Artigo publicado em Agosto de 2024

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.164>

**Autor correspondente:** *Naira Pereira da Silva do Rêgo Monteiro*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome do intestino irritável (SII) é uma condição funcional crônica do trato gastrointestinal caracterizada por dor e/ou desconforto abdominal relacionados à defecação, além de alterações na frequência ou consistência das fezes. Esses sintomas não apenas afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes, mas também estão frequentemente associados a comorbidades psicológicas, exacerbando ainda mais o impacto da doença (HUNG; WANG; LEE, 2023; BLACK e FORD, 2020; OKA et al., 2020).

O estudo global da Rome Foundation demonstrou que mais de 40% da população geral possui pelo menos um transtorno funcional gastrointestinal, também conhecido como distúrbio intestino-cérebro. A SII faz parte desse grupo afetando cerca de 5% a 10% da população geral. Possui uma maior prevalência em mulheres e em indivíduos jovens. De acordo com uma meta-análise recente, a prevalência global da SII é estimada em 9,2% quando baseada nos critérios de Roma III, e 3,8% quando utilizando os critérios de Roma IV (HUNG; WANG; LEE, 2023. OKA et al., 2020; FORD; SPERBER; CORSETTI, 2020; SPERBER et al., 2021).

No mundo, a prevalência da SII varia amplamente, possivelmente mediada pela etnia ou fatores de risco como dieta ou genética. A prevalência de SII foi observada como mais alta em indivíduos com maior nível educacional, maior renda, estudantes e jovens, diminuindo com a idade. Observou-se uma prevalência predominantemente alta na África e semelhante entre os Estados Unidos e a Europa, com variações significativas entre a Europa e a Ásia. Na América Latina, a revisão de Pontet e Olano (2021) encontrou uma prevalência média de 15%. Além disso, contrariando a tendência histórica de maior prevalência entre mulheres, na Ásia a SII apresenta uma distribuição equitativa entre os gêneros. (HUANG et al., 2023; BLACK e FORD, 2020).

Atualmente, a fisiopatologia da síndrome do intestino irritável (SII) é reconhecida como complexa, multifatorial e ainda não totalmente compreendida. Contudo, pesquisas indicam que está associada a diversos fatores, incluindo alterações no microbioma intestinal, hipersensibilidade visceral, desregulação do eixo cérebro-intestino (ECI) e distúrbios na motilidade gastrointestinal, influenciados por aspectos genéticos, dietéticos e psicológicos. Estudos demonstram que indivíduos com SII apresentam limiares de dor significativamente mais baixos no cólon em comparação com controles saudáveis e mostram uma ativação mais pronunciada nas regiões cerebrais relacionadas à excitação emocional e à modulação da dor em resposta à estimulação retal com balão. Além disso, é comum observar uma alta prevalência de comorbidades como ansiedade e depressão entre os pacientes com SII. (HUNG; WANG; LEE, 2023, HUANG et al., 2023).

Os critérios de Roma IV representam as diretrizes mais recentes para o diagnóstico da SII com base em sintomas e os pacientes com SII podem ser classificados segundo o padrão fecal predominante, utilizando a escala de fezes de Bristol. As categorias de classificação incluem: SII com diarreia predominante (SII-D), SII com constipação predominante (SII-C), SII com padrão fecal misto (SII-M) e SII não classificada/determinada (FORD et al., 2020).

O tratamento da SII começa com abordagens não farmacológicas como redução

do estresse, psicoterapia, exercícios e dietas específicas, sendo a dieta baixa em FODMAP eficaz para SII-D e dietas ricas em fibras, incluindo fibra de psyllium, benéficas para SII-C. Para casos não responsivos a essas abordagens, são iniciados tratamentos farmacológicos conforme os sintomas predominantes: antidiarreicos e sequestrantes de ácidos biliares para SII-D, e laxantes para SII-C. Antiespasmódicos, como antimuscarínicos e bloqueadores de canais de cálcio, aliviam o desconforto abdominal, enquanto novos agentes como rifaximina e linaclotida são usados como tratamentos de segunda linha. Probióticos e prebióticos podem ajudar, mas com evidências variáveis. Reavaliações periódicas são necessárias para ajustar o tratamento e melhorar a qualidade de vida (HUNG; WANG; LEE, 2023; JOHNBRITTO et al., 2024).

Estudos indicam que antidepressivos, como os tricíclicos (ATCs) e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), também têm mostrado efeitos benéficos na modulação da dor relacionada à SII, especialmente em pacientes com comorbidades psicológicas, destacando a importância dos neuromoduladores (HUNG; WANG; LEE, 2023; BLACK e FORD, 2020).

Dessa forma, o objetivo deste estudo é revisar o papel dos antidepressivos na SII, com ênfase nos ATCs e nos ISRSs. A revisão visa sintetizar as evidências sobre a eficácia desses medicamentos no alívio dos sintomas da SII e suas implicações para o tratamento e a qualidade de vida dos pacientes.

## 2 METODOLOGIA

Esta revisão narrativa de literatura abrangeu artigos indexados nas bases de dados SCIELO, LILACS e PUBMED, utilizando descritores como "Síndrome do Intestino Irritável", "Antidepressivos", "Tratamento farmacológico" para pesquisas realizadas nos últimos 5 anos. Adicionalmente, foi feita uma análise das referências dos artigos encontrados para complementar as informações sobre o tema. As buscas dos artigos foram realizadas durante o período de agosto de 2024.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos últimos 5 anos ou anteriormente, se essenciais para o contexto (como guidelines); acesso ao texto completo gratuito; presença dos descritores no título ou resumo. Foram excluídos artigos duplicados, aqueles que não abordavam aspectos pertinentes, a este estudo, da síndrome do intestino irritável, além de teses, dissertações e relatos de experiência. Inicialmente, foram encontrados 458 artigos nas bases de dados, dos quais 143 passaram pelos critérios de inclusão. Após a aplicação dos critérios de exclusão, 18 artigos foram selecionados para esta revisão.

Em termos de aspectos éticos, como se trata de uma revisão narrativa baseada em literatura e as informações secundárias são extraídas de artigos científicos já publicados em bases de dados e bibliotecas virtuais, não foi necessária a autorização para a utilização dos dados nem a apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a resolução vigente.

## 3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

As diretrizes globais da World Gastroenterology Organisation (WGO), em 2015,

ressaltaram que o uso dos antidepressivos é benéfico para o tratamento da dor em pacientes com SII. Como os ATCs tendem a ser constipantes, devem ser evitados em pacientes com constipação e iniciada em dose baixa. Uma opção é a amitriptilina, sendo iniciada com 10mg ao dia, à noite, aumentando para uma dose alvo de 25mg a 50mg/dia. No caso dos ISRSs, a paroxetina 10mg a 60mg/dia e citalopram 5mg a 20mg/dia foram citadas como opções (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2015).

Já em 2021, a British Society of Gastroenterology publicou suas diretrizes sobre o tratamento da SII, destacando o uso dos antidepressivos como tratamento de segunda linha atuando como neuromodulares do ECI. Os ATCs apresentaram uma recomendação forte e evidência moderada, quando utilizados para tratamento dos sintomas globais e dor abdominal, podendo ser iniciados tanto na atenção primária quanto secundária. Já os ISRSs, apresentaram uma recomendação fraca com baixa qualidade de evidência, porém podem ser eficazes no tratamento dos sintomas globais e podem ser prescritos tanto na atenção primária como secundária (VASANT et al., 2021).

Embora anteriormente se acreditasse que a SII poderia ser uma manifestação gastrointestinal de distúrbios psiquiátricos, evidências indicam que, em muitos casos, a SII precede o surgimento dos sintomas psiquiátricos. O mecanismo exato que conecta o ECI a distúrbios psicológicos ainda não está totalmente claro, mas provavelmente envolve vias de estresse hipotálamicas que são cruciais para manter o equilíbrio fisiológico e regular as respostas ao estresse. Além disso, pesquisas sugerem que diferenças de gênero nas interações entre a microbiota intestinal e o cérebro podem desempenhar um papel significativo no desenvolvimento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos, incluindo a SII (JOHNBRIITTO et al., 2024).

A revisão de Cangemi e Lacy (2019) avaliou achados de meta-análises de 18 ensaios clínicos randomizados (ECRs) revelando que 43,5% dos pacientes tratados com antidepressivos (ATCs e ISRSs) para sintomas da SII não apresentaram melhora, em comparação com 66% dos pacientes que receberam placebo. Efeitos adversos foram mais frequentes com antidepressivos do que com placebo, mas nenhum evento adverso grave foi reportado, e o número necessário para causar dano (NND) foi de 8,5. Embora os ATCs apresentem mais efeitos adversos do que o placebo eles podem ser úteis, especialmente para a SII com diarreia (SII-D), devido aos seus efeitos sobre a hipersensibilidade visceral e o ECI. Por outro lado, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) apresentaram uma taxa de não resposta de 45,5%, com uma NNT de 5 e podem ser mais apropriados para pacientes com SII com constipação (FORD et al., 2019).

Segundo análise de Fritsch, Kolber e Korownyk (2020), estudos mostraram que os ATCs estão associados a mais efeitos colaterais, como sonolência e boca seca, do que os ISRSs. As diretrizes canadenses recomendam o uso de ATCs ou ISRSs independentemente da presença de depressão ou ansiedade. A escolha do antidepressivo deve considerar os efeitos colaterais potenciais, com ATCs sendo mais adequados para a SII com diarreia e ISRSs para a SII com constipação.

Hanna-Jairala e Drossman (2024) destacaram que os ATCs são eficazes no alívio da dor abdominal na SII, especialmente em casos com diarreia, devido ao seu efeito anticolinérgico que reduz a motilidade intestinal. No entanto, podem causar efeitos colaterais significativos como boca seca, constipação e sonolência, e devem ser usados com cautela em pacientes com problemas cardíacos. Por outro lado, os ISRSs ajudam a melhorar os sintomas gerais de SII e são eficazes no tratamento da ansiedade associada à condição, mas podem induzir diarreia e exacerbar a ansiedade inicial. Os ISRSs geralmente têm um perfil de efeitos colaterais mais tolerável.

A meta-análise de Black et al., comparou a eficácia de tratamentos tradicionais para a SII, incluindo fibra solúvel, antiespasmódicos, óleo de hortelã e neuromoduladores do intestino-cérebro (como ATCs e ISRSs). A pesquisa incluiu 51 ECRs com dados de 4644 pacientes, dos quais 13 eram de baixo risco de viés. Os resultados mostraram que o óleo de hortelã teve a maior eficácia geral, com uma taxa de falha em melhorar os sintomas globais de SII de 0,63. Os antidepressivos tricíclicos foram classificados como os mais eficazes para a dor abdominal, com uma taxa de falha de 0,53. Apesar dessas classificações, os antidepressivos tricíclicos também foram associados a mais eventos adversos em comparação com o placebo.

Na Inglaterra, um ECR, duplo-cego, publicado em 2023, analisou a eficácia da amitriptilina em baixas doses e com titulação da dose. Foram incluídos 463 participantes com sintomas persistentes de SII, e o tratamento foi comparado ao placebo durante 6 meses. A análise por intenção de tratar revelou que a amitriptilina foi significativamente mais eficaz na redução dos sintomas de SII. No entanto, 20% dos participantes que tomaram amitriptilina e 26% dos que tomaram placebo descontinuaram o tratamento antes dos 6 meses, com efeitos adversos relatados em ambos os grupos. O amitriptilina foi considerado seguro e bem tolerado, e os resultados sugerem que ele deve ser oferecido como uma opção de segunda linha para pacientes com SII não responsivos a tratamentos iniciais, com suporte apropriado para titulação da dose (FORD et al., 2023).

O estudo de Oh, Takakura, e Rezaie (2020) revisou ECRs sobre o uso de antidepressivos no tratamento da SII focando na qualidade dos dados e características dos estudos. Foram analisados 18 ECRs, dos quais os ATCs mostraram eficácia em pacientes com SII, enquanto os inibidores seletivos da recaptção de serotonina ISRSs não apresentaram benefícios significativos. Os ATCs, no entanto, foram associados a um número maior de eventos adversos comparados ao placebo. Estudos com resultados positivos tiveram taxas de placebo significativamente mais baixas em comparação com estudos negativos. Os ECRs analisados apresentaram limitações, incluindo tamanho amostral, problemas de cegamento, análise de dados, e viés de publicação.

#### 4 CONCLUSÃO

A revisão da literatura sobre o tratamento da SII revela que os antidepressivos, tanto ATCs quanto ISRSs, desempenham um papel significativo na gestão dos sintomas, especialmente em casos com comorbidades psicológicas. A eficácia dos ATCs no alívio da dor abdominal e a necessidade de cuidados com seus efeitos colaterais



foram destacadas, assim como a utilidade dos ISRSs para sintomas gerais e ansiedade, apesar de sua menor eficácia comparativa e possíveis efeitos adversos. A diversidade nas respostas ao tratamento sublinha a importância de uma abordagem personalizada, levando em consideração tanto a natureza dos sintomas quanto os perfis de efeitos colaterais dos medicamentos. Estudos recentes confirmam que, embora os antidepressivos ofereçam benefícios, a eficácia e a segurança variam, ressaltando a necessidade de reavaliação contínua e ajustes na terapia para otimizar a qualidade de vida dos pacientes com SII.

## 5 REFERÊNCIAS

BLACK, C. J.; FORD, A. C. Best management of irritable bowel syndrome. *Frontline Gastroenterology*, v. 12, n. 4, p. 303-315, 2020.

BLACK, C. J. et al. Efficacy of soluble fibre, antispasmodic drugs, and gut-brain neuromodulators in irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 5, n. 2, p. 117-131, 2020.

BLACK, C. J.; FORD, A. C. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 17, p. 473-486, 2020.

CANGEMI, D. J.; LACY, B. E. Management of irritable bowel syndrome with diarrhea: a review of nonpharmacological and pharmacological interventions. *Advances in Gastroenterology*, v. 12, p. 1–19, 2019.

FORD, A. C.; LACY, B. E.; HARRIS, L. et al. Effect of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, v. 114, p. 21–39, 2019.

FORD, A. C.; SPERBER, A. D.; CORSETTI, M. et al. Irritable bowel syndrome. *The Lancet*, 2020.

FORD, A. C. et al. Amitriptyline at Low-Dose and Titrated for Irritable Bowel Syndrome as Second-Line Treatment in primary care (ATLANTIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, v. 402, n. 10414, p. 1773-1785, 2023.

FRITSCH, P.; KOLBER, M. R.; KOROWNYK, C. Antidepressants for irritable bowel syndrome. *Canadian Family Physician*, v. 66, n. 4, p. 265, 2020.

HANNA-JAIRALA, I.; DROSSMAN, D. A. Central Neuromodulators in Irritable Bowel Syndrome: Why, How, and When. *American Journal of Gastroenterology*, v. 119, n. 7, p. 1272-1284, 2024.

HUANG, K. et al. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. *World Journal of Gastroenterology*, v. 29, n. 26, p. 4120-4135, 14 jul., 2023.

HUNG, T.; WANG, C.; LEE, H. Update in diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Tzu Chi Medical Journal*, v. 35, n. 4, p. 306-311, 2023.

JOHNBRITTO, J. S. et al. Gender-specific insights into the irritable bowel syndrome pathophysiology. Focus on gut dysbiosis and permeability. *European Journal of Internal Medicine*, v. 125, p. 10-11, 2024.

OKA, P. et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 5, p. 908-917, 2020.

OH, S. J.; TAKAKURA, W.; REZAIE, A. Shortcomings of Trials Assessing Antidepressants in the Management of Irritable Bowel Syndrome: A Critical Review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 9, p. 2933, 2020.

PONTET, Y.; OLANO, C. Prevalencia de síndrome de intestino irritable en América Latina. *Revista de Gastroenterología del Perú*, v. 41, n. 3, p. 144-149, 2021.

SPERBER, A. D. et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders: results of Rome Foundation global study. *Gastroenterology*, v. 160, p. 99-114, 2021.

VASANT, D. H. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*, v. 70, p. 1214–1240, 2021. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/70/7/1214>. Acesso em: 10 ago. 2024.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION. *Global Guidelines*. Irritable Bowel Syndrome: a Global Perspective. 2015. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/irritable-bowel-syndrome-english-2015.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2024.