



Ressonância magnética funcional e dispepsias funcionais: Valor preditivo interrogado

Functional magnetic resonance imaging and functional dyspepsia: Predictive value questioned

10.56238/isevmjv3n2-030

Recebimento dos originais: 06/04/2024

Aceitação para publicação: 26/04/2024

Gabriella Marques Sorpreso

Lattes: 1757336867831272

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina do ABC

E-mail: gabriella.sorpreso@hotmail.com

Ethel Zimberg Chehter

Lattes: 0972445363483141

Doutorada em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

E-mail: ethel.chehter@gmail.com

RESUMO

A dispepsia funcional é uma condição desafiadora na gastroenterologia, caracterizada por sintomas digestivos sem evidência de patologia orgânica. Métodos de diagnóstico convencionais apresentam limitações significativas em termos de sensibilidade e especificidade. Este estudo visa explorar o potencial da ressonância magnética funcional (fMRI) como abordagem diagnóstica inovadora para a dispepsia funcional, visando aprimorar a precisão diagnóstica e beneficiar os pacientes. Esta revisão integrativa da literatura, seguindo as diretrizes do PRISMA, investigou o uso da fMRI no diagnóstico da dispepsia funcional. Dezesesseis artigos foram selecionados após triagem rigorosa, empregando análise descritiva detalhada e síntese narrativa. Como resultado, notou-se que pacientes com dispepsia funcional exibem alterações na atividade cerebral, especialmente em áreas associadas ao processamento sensorial e controle emocional, indicando disfunção nessas regiões. Conclui-se que a fMRI apresenta potencial promissor no diagnóstico das dispepsias funcionais, complementando métodos convencionais. Embora padrões patognomônicos específicos não tenham sido identificados, as áreas cerebrais afetadas oferecem base para aplicação da fMRI, melhorando a compreensão da condição e possibilitando terapias mais direcionadas.

Palavras-chave: Ressonância magnética, Dispepsia, Neuroimagem funcional, Gastroenteropatias.

1 INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO

Em contexto global, enquanto a gastroenterologia avançou consideravelmente na área de imagem do trato gastrointestinal (GI), com foco em morfologia por meio de endoscopia e radiografia abdominal, os "distúrbios gastrointestinais funcionais (DGIFs)", responsáveis por sintomas abdominais inespecíficos sem doença orgânica, permaneceram inicialmente em segundo



plano. No entanto, diante do crescente interesse público na qualidade de vida dos pacientes, os DGIFs ganharam destaque, sendo distúrbios associados aos estresses físicos e psicológicos prevalentes na sociedade moderna (1)

A "Rome Foundation", uma entidade sem fins lucrativos dedicada ao avanço do conhecimento sobre distúrbios gastrointestinais funcionais e motores, foi pioneira na formalização da definição de dispepsias funcionais na gastroenterologia. A edição inaugural, "Rome I", lançada em 1988, estabeleceu critérios diagnósticos, exigindo a presença de dor ou desconforto na parte superior do abdômen por pelo menos 12 semanas no ano anterior ao diagnóstico, sem causa orgânica identificável, e a exclusão de outras condições gastrointestinais conhecidas.

Já em 1999, os critérios foram atualizados na edição "Rome II". Notáveis modificações incluíram a extensão da duração dos sintomas para pelo menos 12 semanas consecutivas, a adição da necessidade de que os sintomas afetassem a qualidade de vida do paciente e o reconhecimento de diferentes padrões de sintomas, como agravamento após as refeições. Essas mudanças visavam aprimorar a precisão diagnóstica e a consistência na identificação de dispepsias funcionais.

Posteriormente, os critérios de "Rome III", lançados em 2006, introduziram alterações significativas. Reconhecendo a heterogeneidade dos sintomas de dispepsia funcional, propuseram subtipos, destacando a dispepsia pós-prandial dolorosa e a dispepsia epigástrica. Além disso, enfatizaram maior especificidade nos critérios, visando aprimorar a precisão diagnóstica e rejeitaram o termo "dispepsia nervosa", refletindo uma compreensão mais abrangente e multifatorial da dispepsia funcional. Essas modificações representam uma abordagem mais refinada e diferenciada para o diagnóstico desses distúrbios ao longo do tempo.

Mais recentemente, em 2016, o sistema de classificação Rome IV trouxe atualizações notórias no entendimento e diagnóstico das dispepsias funcionais, representando uma evolução na abordagem desses distúrbios gastrointestinais. A definição mais atual de dispepsia funcional, segundo o Rome IV, engloba sintomas recorrentes de dor ou desconforto na parte superior do abdômen, apresentando características específicas, como queimação, dor em pontada ou sensação de pressão.

Os novos critérios de diagnóstico estabelecidos pelo Rome IV incluem sintomas recorrentes que ocorrem com frequência regular, duração dos sintomas por pelo menos três meses, com início ocorrendo pelo menos seis meses antes do diagnóstico e dor centrada na região epigástrica.

Essas alterações em relação às edições anteriores refletem uma abordagem mais refinada e específica, com o intuito de melhorar a precisão do diagnóstico. A importância do Rome IV reside



na sua capacidade de fornecer critérios mais claros e objetivos para a identificação da dispepsia funcional, promovendo uma uniformidade no processo diagnóstico e facilitando a comunicação entre os profissionais de saúde, aprimorando a qualidade da assistência prestada aos pacientes que enfrentam esses desafios gastrointestinais funcionais. Em última análise, o Rome IV representa um avanço significativo na compreensão e abordagem das dispepsias funcionais na prática clínica contemporânea, propiciando melhor compreensão da prevalência e impacto dessa condição. (2)

1.2 EPIDEMIOLOGIA

A habilidade de classificar de maneira apropriada os pacientes do DF é chave não apenas para facilitar diagnóstico e tratamento, mas também para a pesquisa de sua etiologia. A prevalência global da dispepsia funcional (FD) varia significativamente entre diferentes populações, sendo influenciada pela definição utilizada nas pesquisas. Quando definida como "dor na parte superior do abdômen", a prevalência oscila entre 7% e 34,2%, enquanto uma definição mais ampla de "sintomas gastrointestinais superiores" resulta em uma variação de 23% a 45%. Além disso, a aplicação de diferentes critérios de Roma em estudos impacta as estimativas de prevalência, tornando desafiadora a determinação do verdadeiro valor epidemiológico da FD, excluindo doenças orgânicas. (3)

1.2.1 Prevalência Global e Variações Regionais

Em uma revisão sistemática envolvendo mais de 100 estudos populacionais e mais de 312.000 participantes, a prevalência agrupada de dispepsia não investigada foi de aproximadamente 21%. Contudo, a análise regional revela variações notáveis. A maioria dos estudos foi conduzida na Europa do Norte e no Sudeste Asiático, com a prevalência mais baixa registrada na América Central (7,0%) e a mais alta na América do Sul (37,7%) (4)

1.2.2 Critérios Diagnósticos e Duração dos Sintomas

A prevalência da FD é sensível aos critérios diagnósticos utilizados. Quando aplicados os critérios de Roma III, observa-se uma menor prevalência, enquanto uma definição mais ampla resulta em taxas mais elevadas. Além disso, a duração dos sintomas é um fator relevante; a prevalência é mais elevada quando os sintomas persistem por um período mínimo de um mês (5)



1.2.3 Método de Coleta de Dados

Os métodos de coleta de dados também desempenham um papel na variação da prevalência. Notavelmente, estudos com entrevistas presenciais apresentam uma prevalência mais alta (41,7%), destacando a influência da abordagem metodológica na obtenção de resultados (6)

1.2.4 Prevalência por Sexo e Fatores de Risco

A análise por gênero revela uma prevalência ligeiramente mais alta em mulheres (25,3%) em comparação com homens (21,9%) (5). Os fatores de risco associados à FD incluem tabagismo, uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), infecção por *Helicobacter pylori* e, notavelmente, distúrbios psicológicos, como abuso sexual, emocional e verbal.(5)

1.2.5 Prevalência por Idade

A dispepsia funcional apresenta uma prevalência notável em crianças, conforme evidenciado por estudos epidemiológicos. Comparando esses dados com a prevalência em adultos, podemos destacar diferenças significativas.

Na faixa pediátrica (<16 anos) em um hospital na Comunidade de Madrid, a prevalência global de FGIDs foi de 32,4%, sendo 16,4% em crianças com menos de 4 anos. Constipação (48,4%) e regurgitação (22,5%) foram os distúrbios mais comuns nessa faixa etária. Acima de 4 anos, a prevalência foi mais alta, atingindo 40,3%, com destaque para dor abdominal não especificada (29%) e dispepsia funcional (28,4%).

Ao comparar esses dados com estudos epidemiológicos em adultos, observamos que a dispepsia funcional é mais prevalente nessa faixa etária. Em adultos, a prevalência de dispepsia funcional varia amplamente, mas estudos relatam números em torno de 10 a 25% da população global. A prevalência tende a aumentar com a idade, afetando mais frequentemente adultos mais velhos. Sendo assim, possíveis explicações para as diferenças observadas incluem a imaturidade fisiológica do trato gastrointestinal entre crianças, respostas diferentes ao estresse e às pressões psicológicas em comparação com adultos, afetando a prevalência, além de variações na apresentação de sintomas, impactando na identificação e diagnóstico preciso de FGIDs. (7)

1.2.6 Variações Regionais e Comorbidades Associadas

Estudos tanto no Ocidente quanto no Oriente documentaram a prevalência da FD com várias definições, sendo os critérios de Roma III os mais utilizados. Diferenças significativas



surtem nos padrões clínicos da FD entre asiáticos e caucasianos brancos, com uma predominância de subtipos de motilidade no Oriente (6)

O índice de massa corporal (IMC) está associado à FD, sendo os caucasianos brancos geralmente apresentando maior IMC (6). Fatores socioeconômicos também influenciam, com a FD associada a status socioeconômico mais baixo no Ocidente e a status mais alto no Oriente (6)

1.2.7 Infecção por *Helicobacter pylori* e Consequências Econômicas

A infecção por *Helicobacter pylori* desempenha um papel na etiologia da FD, com taxas de erradicação associadas a uma melhora maior nos sintomas em pacientes asiáticos em comparação com ocidentais. Além disso, as consequências econômicas da FD variam entre o Ocidente e o Oriente, refletindo diferenças nos sistemas de saúde e padrões de busca por cuidados médicos (6)

1.2.8 Associação com depressão e ansiedade

Os achados epidemiológicos sobre a relação entre dispepsias funcionais e transtornos mentais destacam uma prevalência significativamente maior desses em indivíduos com condições psiquiátricas. Pesquisas indicam que pacientes com ansiedade e depressão têm uma probabilidade aumentada de desenvolver dispepsias funcionais em comparação com a população em geral. Além disso, observa-se uma correlação dose-dependente, onde a gravidade dos sintomas psiquiátricos está associada a uma maior incidência e intensidade das dispepsias. Mecanismos propostos incluem a influência direta do estresse sobre a função gastrointestinal, modificações na percepção da dor visceral e desregulação neuroendócrina. (8)

Em resumo, a epidemiologia da FD é complexa e variável, apresentando diferenças regionais significativas, padrões clínicos distintos e associações com comorbidades específicas. A compreensão abrangente dessa condição está sujeita à consideração cuidadosa dos métodos utilizados, definições adotadas e características demográficas das populações estudadas. (3) (5) (6)

1.3 FISIOPATOLOGIA

A dispepsia funcional (DF) continua a desafiar a compreensão clínica devido à sua etiologia multifatorial e à heterogeneidade manifestada em seus sintomas. Visa-se examinar as diversas hipóteses e causas associadas à DF, destacando a complexidade subjacente e enfatizando a relevância das alterações neurofisiológicas no eixo cérebro-intestino.



1.3.1 Distúrbios Sensório-Motores Gastrointestinais

Uma das hipóteses iniciais envolve distúrbios sensório-motores gastrointestinais. A inadequada acomodação gástrica ao volume, distribuição desproporcional no estômago e anormalidades na motilidade antral são observadas. A disfunção sensorial, incluindo a redução da excitabilidade dos nervos entéricos, destaca a complexa interação entre motilidade e sensibilidade no contexto da DF.

1.3.2 Disfunção Imunológica

A presença de distúrbios imunológicos é uma faceta intrigante na patogênese da DF. A inflamação mucosa, aumento de células inflamatórias e eosinofilia duodenal estão associados a sintomas específicos. A ativação imunológica pode desencadear danos teciduais, influenciando a função nervosa entérica e aumentando a permeabilidade epitelial.

1.3.3 Alterações na Microbiota Gastrointestinal

Investigações recentes exploram as alterações na microbiota gastrointestinal como possível contribuinte para a DF. Correlações entre mudanças na carga bacteriana mucosa duodenal e sintomas durante testes nutricionais sugerem uma interação dinâmica entre a microbiota e a apresentação clínica.

1.3.4 Disfunção do Eixo Intestino-Cérebro

Uma hipótese emergente destaca a disfunção no eixo intestino-cérebro como uma peça fundamental no quebra-cabeça da DF. Alterações na barreira epitelial, induzidas por distúrbios imunológicos e microbiota, podem modular a comunicação intestino-cérebro. O estresse, desempenhando um papel central, influencia a permeabilidade gastrointestinal e ativa vias de hormônios do estresse.

Em resumo, a dispepsia funcional revela-se como uma entidade clínica complexa, onde as múltiplas hipóteses investigadas delineiam uma intrincada teia de interações entre fatores físicos, imunológicos, microbiota e, sobretudo, as complexidades do eixo cérebro-intestino. Nesse contexto, as alterações neurofisiológicas emergem como uma peça central no quebra-cabeça da compreensão da DF.

A interconexão entre fatores psicossociais e manifestações gastrointestinais ressalta a necessidade premente de uma abordagem integrada que considere todas essas facetas. Contudo, é imperativo direcionar o foco para as mudanças neurofisiológicas observadas no cérebro diante do



contexto do eixo cérebro-intestino. O processamento central da dor, modulado por distúrbios intestinais, se destaca como um componente crítico que não apenas contribui para os sintomas, mas também abre caminho para estratégias de diagnóstico mais preciso e abordagens terapêuticas inovadoras.

Portanto, a conclusão unânime é que avançar no entendimento e no tratamento eficaz da dispepsia funcional requer a consideração abrangente das diversas hipóteses com uma ênfase particular na investigação das alterações neurofisiológicas. O reconhecimento dessas constitui um marco essencial para oferecer uma luz promissora para a compreensão e superação dessa desafiadora condição clínica. (9) (10) (11) (12)

1.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da dispepsia funcional (DF) é uma tarefa complexa, predominantemente baseada em uma abordagem de exclusão, com a endoscopia digestiva alta (EDA) desempenhando um papel central na eliminação de condições orgânicas como úlceras pépticas, esofagite e malignidades (doi: 10.3238/arztebl.2018.0222). Embora as diretrizes de Roma III tenham avançado na distinção entre DF e doenças estruturais, suas limitações em termos de sensibilidade e especificidade destacam a necessidade de uma avaliação mais refinada. (12)

O teste de refeição emerge como uma ferramenta valiosa, revelando que sintomas relacionados à alimentação são uma característica marcante da DF. O teste nutricional, apesar de ainda carecer de validação clínica, permanece como uma ferramenta investigativa promissora. A diferenciação entre DF e gastroparesia, ambas associadas à lentidão do esvaziamento gástrico, apresenta um desafio considerável, questionando a adequação da definição convencional de gastroparesia. A sobreposição notável com o refluxo gastroesofágico (GERD), especialmente na falha da acomodação gástrica, adiciona complexidade à análise diagnóstica. A atenção a outros distúrbios funcionais gastrointestinais (FGIDs) é essencial, demandando uma avaliação abrangente. (4)

Os Critérios de Roma IV estabelecem critérios rigorosos, sublinhando a persistência dos sintomas, a exclusão de causas orgânicas pela EGD, e a não associação com irregularidades nas fezes, excluindo assim a síndrome do intestino irritável. O diagnóstico exige a exclusão de infecções entéricas, avaliações laboratoriais abrangentes e, quando necessário, procedimentos invasivos, como endoscopia e ultrassonografia abdominal. (13)

A obtenção de uma história clínica detalhada é crucial, enfatizando sintomas típicos e identificando possíveis gatilhos etiológicos, como infecções anteriores e fatores psicológicos.



Além disso, considerações sobre distúrbios crônicos não gastrointestinais, histórico familiar e alterações recentes no estilo de vida ou uso de medicamentos são elementos essenciais para uma avaliação abrangente (13)

O diagnóstico da DF é inegavelmente desafiador, baseado na exclusão meticulosa de condições orgânicas. A EDA, embora crucial, apresenta limitações em termos de sensibilidade e especificidade. Os testes de refeição, a diferenciação de gastroparesia, a sobreposição com GERD e a consideração de outros FGIDs não apenas acrescentam complexidade à avaliação, mas também evidenciam a carência premente de métodos diagnósticos mais precisos.

A falta de abordagens assertivas implica em diagnósticos tardios, aumentando o ônus sobre os pacientes e destacando a importância da colaboração eficaz entre especialidades, incluindo gastroenterologia, psicologia e nutrição, visando aprimorar o manejo e proporcionar aos pacientes uma abordagem holística. Ademais, a recente compreensão mais profunda da DF como um distúrbio de interação cérebro-intestino pode significar a descoberta de novos caminhos diagnósticos mais precisos e eficazes, vitais para melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes afetados pela DF (14)

Dito isso, este trabalho busca ir além dos métodos diagnósticos tradicionais, explorando a ressonância magnética funcional (RMF) como uma ferramenta inovadora para o diagnóstico das dispepsias funcionais. A RMF, conhecida por sua capacidade única de mapear a atividade cerebral, emerge como uma promissora extensão ao arsenal diagnóstico. Em seguida, a próxima seção deste trabalho explora em detalhes os princípios, funções e características da RMF, apresentando-a como um caminho potencial para aumentar a eficiência do diagnóstico da DF e oferecer uma abordagem mais precisa e abrangente aos desafios existentes.

1.5 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL E DISPEPSIAS FUNCIONAIS

A Ressonância Magnética Funcional (RMF) é uma classe de métodos de imagem desenvolvida para demonstrar alterações regionais e variáveis no tempo no metabolismo cerebral. Essas mudanças metabólicas podem ser consequentes a alterações no estado cognitivo induzidas por tarefas ou resultar de processos não regulados no cérebro em repouso. Desde sua criação em 1990, a RMF tem sido amplamente utilizada em estudos nas neurociências cognitivas, psiquiatria/psicologia clínica e planejamento pré-cirúrgico, sendo mencionada em milhares de entradas no PubMed. A popularidade da RMF advém de sua ampla disponibilidade, natureza não invasiva, custo relativamente baixo e boa resolução espacial. Cada vez mais, a RMF é usada como



biomarcador para doenças, monitoramento de terapias ou estudo da eficácia farmacológica, tornando-se uma ferramenta essencial. (15)

A RMF é baseada em ressonância magnética, que, por sua vez, utiliza ressonância magnética nuclear com gradientes de campo magnético para criar imagens com diferentes tipos de contraste. A principal base para a RMF é a ressonância magnética (RM), que incorpora vários tipos de contraste, como ponderação em T1, ponderação em T2, suscetibilidade, fluxo, entre outros. Para compreender o mecanismo de contraste usado na RMF, é necessário discutir o metabolismo cerebral. Todos os processos de sinalização neural no cérebro, incluindo formação e propagação de potenciais de ação, liberação de neurotransmissores, e produção de trifosfato de adenosina (ATP), requerem energia. Quando uma região cerebral é ativada por uma tarefa cognitiva, ocorre um aumento na demanda de energia local, resultando em um aumento na taxa metabólica de oxigênio cerebral (CMRO₂). A resposta hemodinâmica a esse aumento de atividade neural é detectada pela RMF e gera dois resultados principais: aumento do fluxo sanguíneo cerebral local (CBF) e alterações na concentração de oxigênio no sangue (contraste BOLD). (15)

A resolução espacial da RMF é limitada principalmente pela razão sinal-ruído devido à necessidade de aquisição rápida de informações temporais. Em comparação com outros métodos de imagem funcional, como Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIRS), a RMF destaca-se pela sua resolução espacial relativamente alta. No entanto, sua resolução temporal é limitada pela resposta hemodinâmica lenta, sendo superada por métodos como Eletroencefalografia (EEG) e Magnetoencefalografia (MEG) em termos de captura da dinâmica neural em uma escala de milissegundos. (15)

Após a aquisição das imagens, os dados temporais da série temporal passam por um processo de pré-processamento, incluindo correção de movimento, filtragem de ruídos e suavização espacial. A análise estatística dos dados utiliza modelos lineares gerais, correlação cruzada e métodos baseados em dados, resultando em mapas de ativação cerebral. Embora a RMF tenha limitações, como a baixa resolução temporal, ela continua sendo uma ferramenta crucial para avançar nosso entendimento sobre o funcionamento cerebral, e suas aplicações na predição de comportamento cognitivo e biomarcadores de doenças prometem contribuir significativamente para a pesquisa neurocientífica futura. (15)

Ademais, a Ressonância Magnética Funcional (RMF) não apenas proporciona uma visão detalhada das alterações no metabolismo cerebral, mas também se destaca na possibilidade de mapear a complexa relação entre o cérebro e o intestino. O eixo cérebro-intestino, que envolve a comunicação bidirecional entre esses órgãos, pode ser investigado por meio da RMF, oferecendo



insights valiosos sobre como o cérebro e o sistema digestivo interagem em diferentes estados cognitivos e emocionais.

Sendo assim, a RMF é uma ferramenta essencial para identificar alterações no eixo cérebro-intestino que fogem do padrão fisiológico. Desvios nesse eixo, como respostas anômalas a estímulos ou disfunções na regulação neurogastrointestinal, podem ser detectados e analisados pela RMF. Essas informações são cruciais para compreender melhor as bases neurais de distúrbios gastrointestinais funcionais, transtornos alimentares e condições relacionadas ao estresse, contribuindo para avanços significativos no campo da neurogastroenterologia.

Dessa forma, a aplicação da RMF não se limita apenas à avaliação das funções cerebrais, mas se estende à exploração das interações entre o cérebro e o intestino, proporcionando uma compreensão abrangente do eixo cérebro-intestino e das possíveis alterações que podem impactar a saúde digestiva e mental. Neste âmbito, destacam-se áreas cerebrais de significativa importância e cujo estudo pode revelar mais da fisiopatologia das dispepsias funcionais, além de serem protagonistas no estudo de nova abordagem diagnóstica:

1.5.1 Núcleo Trato Solitário (NTS)

Função: Centro de integração de informações viscerossensoriais. Recebe aferências vagais do sistema gastrointestinal.

Relevância: Maior conectividade do NTS com áreas corticais, como a ínsula anterior, córtex cingulado anterior (ACC), área pré-motora suplementar (preSMA) e córtices pré-frontais ventrolaterais (vlPFC), sugere sua participação na patofisiologia da dispepsia funcional (FD). Alterações correlacionadas com a velocidade média de propagação peristáltica.

1.5.2 Ínsula

Função: Processamento interoceptivo e atenção interoceptiva. Recepção de sinais do NTS.

Relevância: A divisão anterior da ínsula apresenta maior conectividade com o NTS, indicando maior atenção a sensações gástricas incômodas.

1.5.3 Área Pré-Suplementar Motora (preSMA)

Função: Planejamento e execução de movimentos, especialmente ações motivadas internamente.

Relevância: Coordenação e processamento de aferências viscerais e atividade muscular abdominal em situações incômodas, como náusea.



1.5.4 Córtices Pré-Frontais Ventrolaterais (vIPFC)

Função: Inibição motora e controle cognitivo, incluindo a recuperação e armazenamento da memória de trabalho.

Relevância: Maior conectividade entre NTS e vIPFC sugere sua participação na regulação cognitiva e motora em resposta a estímulos gástricos, contribuindo para a patofisiologia da FD.

1.5.5 Córtex Cingulado Anterior (ACC)

Função: Envolvido em funções executivas, processamento emocional e regulação da dor.

Relevância: Atividades diferenciais durante a ingestão de alimentos em pacientes com FD, sugerindo uma maior percepção visceral e possível sensibilização cortical.

1.5.6 Cerebelo

Função: Coordenador motor e regulador de processos cognitivos.

Relevância: Atividade aumentada em pacientes com FD indica possível hiperatividade cerebelar relacionada à percepção visceral e regulação emocional.

1.5.7 Córtex Pré-Frontal Medial (MPFC)

Função: Processamento emocional, tomada de decisões e ajuste da dor.

Relevância: Redução da densidade de matéria cinzenta no MPFC associada a mudanças estruturais em pacientes com FD, indicando impacto nas funções emocionais e de tomada de decisões.

1.5.8 Tálamo

Função: Processamento e retransmissão de estímulos sensoriais.

Relevância: Ativação diferencial em pacientes com FD sugere uma resposta alterada à distensão gástrica e implicações na percepção visceral.

1.5.9 Relação com Dispepsias Funcionais

Tais áreas cerebrais destacadas pela ressonância magnética funcional (fMRI), revelam-se fundamentais para a compreensão da fisiopatologia das dispepsias funcionais. A complexa interação entre o processamento cortical, emoções e regulação motora do trato gastrointestinal destaca a importância de investigar minuciosamente a relação entre cada região mencionada e a manifestação clínica da dispepsia funcional. (16) (17) (18) (19) (20) (21)



1.6 RMF COMO FERRAMENTA DIAGNÓSTICA

Elencadas as principais manifestações neurofuncionais da dispepsia funcional identificáveis pela RMf, essa revisão literária propõe a elucidação de padrões de alteração nestas áreas, emergindo como uma abordagem promissora, acessível e não invasiva para o diagnóstico dessa condição.

Compreender os distúrbios na comunicação entre o NTS e as áreas corticais associadas não apenas enriquece nosso entendimento das bases neurobiológicas da dispepsia funcional, mas também abre caminho para a utilização precisa da ressonância magnética funcional como meio diagnóstico, deixando para trás o diagnóstico de exclusão. A instauração de padrões específicos de alteração nesses circuitos neurais, confirmados pela fMRI, não apenas valida o diagnóstico da dispepsia funcional, mas também fornece insights valiosos para estratégias terapêuticas direcionadas. Assim, a pesquisa detalhada dessas áreas cerebrais oferece perspectivas inovadoras para o avanço na precisão diagnóstica e, por conseguinte, no manejo clínico das dispepsias funcionais.

2 JUSTIFICATIVA

A complexidade intrínseca das dispepsias funcionais (DF) demanda uma abordagem diagnóstica aprimorada, considerando a natureza multifatorial e heterogênea desses distúrbios gastrointestinais. Atualmente, o diagnóstico da DF é predominantemente realizado por uma abordagem de exclusão, empregando a endoscopia digestiva alta (EDA) para descartar condições orgânicas. No entanto, as limitações dessa estratégia, sublinhadas pelas diretrizes de Roma III, evidenciam a necessidade de métodos diagnósticos mais precisos e refinados.

A revisão integrativa proposta neste contexto concentra-se no uso da ressonância magnética funcional (RMF), visando identificar padrões distintos de alterações neurofisiológicas associadas às DFs. Essa abordagem não apenas consolidaria o conhecimento atual sobre tais alterações, mas também fundamentaria propostas de métodos diagnósticos mais assertivos. Reduzir a dependência da exclusão de condições orgânicas por meio da EDA não apenas aprimoraria a precisão diagnóstica, mas também contribuiria para a eficiência dos recursos públicos, evitando a realização de exames invasivos desnecessários.

Ademais, a revisão pode aliviar a angústia dos pacientes, frequentemente submetidos a exames invasivos sem a detecção de alterações orgânicas. A proposta de novas abordagens terapêuticas, embasadas na elucidação dos mecanismos neurofisiológicos das DFs, representa um benefício adicional. Uma compreensão mais profunda das interações entre fatores físicos,



imunológicos, microbiota e as complexidades do eixo cérebro-intestino possibilitará uma abordagem mais direcionada aos tratamentos, favorecendo resultados clínicos superiores.

Em última análise, a revisão não apenas contribuirá para a precisão do diagnóstico das DFs, mas desempenhará um papel crucial na otimização dos recursos de saúde, aprimorando a qualidade de vida dos pacientes e promovendo avanços substanciais na compreensão e manejo desses desafios gastrointestinais funcionais.

3 OBJETIVO

Esta dissertação tem como objetivo principal conduzir uma revisão integrativa abrangente sobre as alterações neurofisiológicas nas doenças funcionais do trato gastrointestinal. Especificamente, pretende-se investigar a possibilidade do uso da ressonância magnética funcional (RMf) como método diagnóstico nas dispepsias funcionais. Ao explorar a aplicação inovadora da RMf, esta pesquisa visa contribuir para a expansão do conhecimento na área, oferecendo insights valiosos para o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais precisos e eficazes no enfrentamento das dispepsias funcionais.

4 MATERIAIS E MÉTODO

Esse estudo foi desenvolvido de acordo com os guidelines do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) e ao fim, foi enquadrado dentro da categoria de Revisão Integrativa da Literatura

4.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Foi realizada uma pesquisa abrangente nas seguintes duas bases de dados eletrônicas em 06/02/2024 PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde. Os termos de busca do PubMed foram os seguintes: funcional dyspepsia fMRI. Após as buscas eletrônicas, examinamos também as referências de revisões relevantes e de artigos incluídos para encontrar estudos potenciais. Ao final, foram selecionados 166 artigos.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram inicialmente selecionados 92 artigos pelo PubMed e 74 pelo BVS. Após a exclusão dos estudos duplicados (53), 113 artigos foram analisados a partir do título.

De acordo com o título, foram incluídos aqueles que atendiam a, ao menos, um dos seguintes critérios: (1) incluir "MRI" no título; (2) incluir "functional brain imaging" no título; (3)



incluir "functional dyspepsia" no título; (4) incluir "functional gastrointestinal disorders" no título. Após essa etapa, foram excluídos 61 estudos, restando 52 estudos.

De acordo com a leitura do abstract, os 52 artigos foram analisados e incluídos de acordo com os seguintes critérios: (1) o estudo deve ter sido realizado em humanos; (2) todos os sujeitos tinham mais de 18 anos; (3) o método de estudo utilizado deve ser fMRI; (4) não foi citado o termo "acupuncture" no resumo. Foram incluídos 31 estudos após a aplicação dos critérios de inclusão.

Estudos foram posteriormente excluídos se apresentassem as seguintes características: (1) artigo em idioma diferente de inglês ou português; (2) o método do estudo não compara grupo controle com grupo diagnosticado com dispepsia funcional pelos critérios de ROMA; (3) o artigo não apresenta resultados de ensaio clínico; (4) os materiais e métodos do estudo não foram precisados, (5) artigo publicado antes de 2014; (6) a análise compara indivíduos pré e pós prandial, (7) a análise é sobre concentração de GABA.

Por fim, foram incluídos 16 artigos dentro desta revisão integrativa. (16, 20, 22-34)

4.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

Dois autores fizeram uma triagem independente dos artigos identificados e depois revisaram o texto completo para verificar se os artigos atendiam aos critérios de inclusão e exclusão. Quaisquer discordâncias ou incertezas foram discutidas em consulta e resolvidas pelo terceiro autor. As seguintes informações do estudo foram adquiridas: (1) informações básicas (nome do primeiro autor, ano de publicação, país de origem e tipo de estudo), (2) metodologia (tamanho da amostra de pacientes e HCs, idade da amostra, critérios de diagnóstico dos pacientes e detalhes do método de neuroimagem), e (3) diferença na atividade cerebral funcional entre pacientes com FD e HCs (a partir da conectividade funcional de área de interesse em estado de repouso).

4.4 ANÁLISE DE DADOS

Para a análise dos dados obtidos nesta revisão integrativa da literatura, foi adotada uma abordagem que envolveu uma análise descritiva detalhada dos resultados dos estudos individuais incluídos. Foi utilizada uma síntese narrativa para identificar padrões e tendências comuns entre os estudos, destacando os principais achados e características de cada estudo. Durante esse processo, foram identificados e discutidos os principais temas emergentes, padrões recorrentes e discrepâncias nos resultados entre os estudos. Além disso, ao relatar os resultados obtidos, foi preconizada a transparência sobre as limitações da revisão integrativa, reconhecendo a diversidade



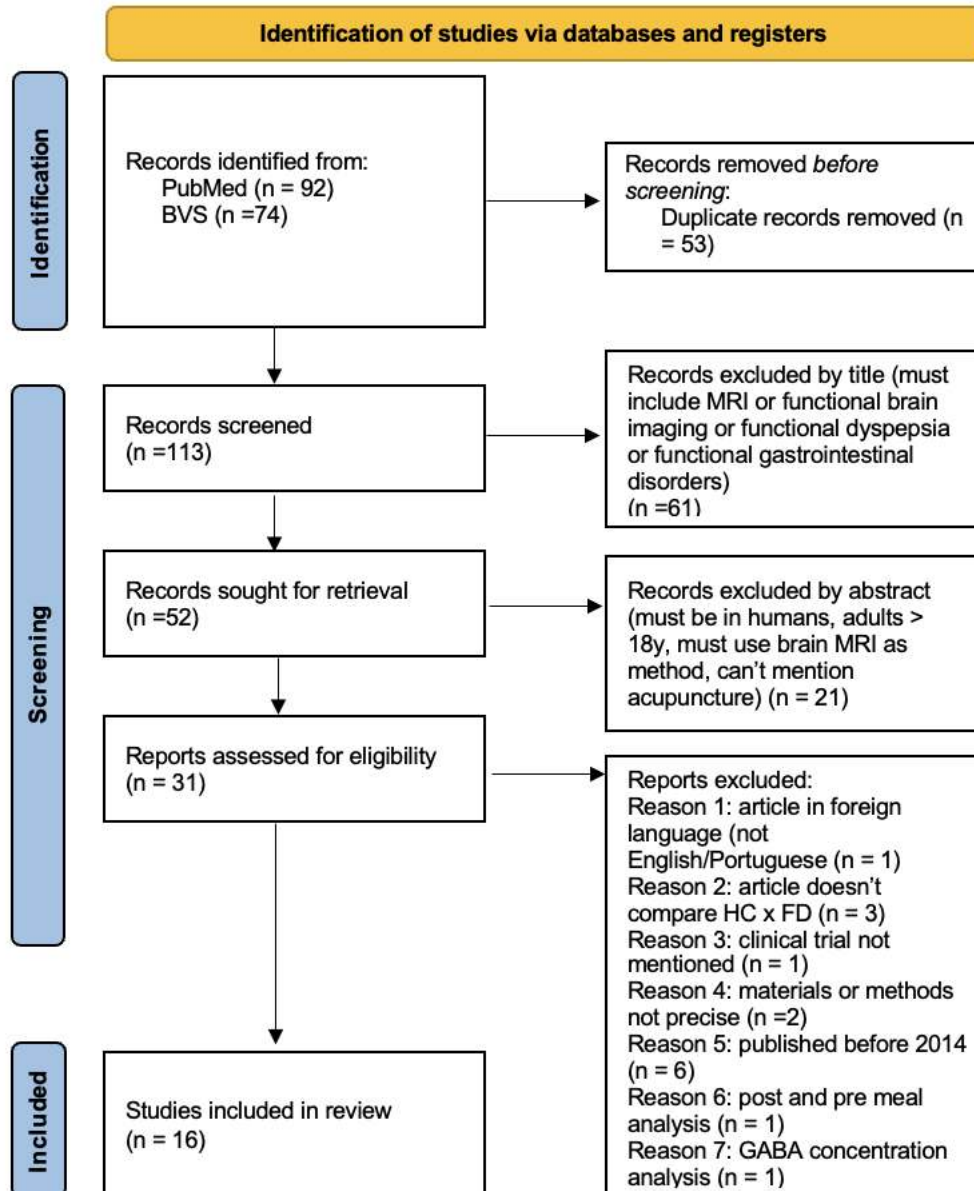
dos estudos incluídos em termos de desenhos de estudo, populações de estudo, intervenções/exposições e medidas de resultado. Essa abordagem permitiu oferecer uma interpretação abrangente e informada dos resultados da revisão, fornecendo insights valiosos para futuras pesquisas e práticas clínicas.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Um total de 166 artigos foram recuperados com base em nossa estratégia de busca, e 16 artigos foram finalmente qualificados. O fluxograma mostra o procedimento de recuperação e inclusão dos estudos (Figura 1). Como resultado, um total de 16 resultados foram incluídos na revisão transversal para investigar qualitativamente as anormalidades cerebrais entre os pacientes com DF e os HCs. Esses estudos analisaram dados de 984 pacientes com DF (335 do sexo masculino e 649 do sexo feminino) e 821 HCs (272 do sexo masculino e 549 do sexo feminino). As informações detalhadas sobre os estudos incluídos estão disponíveis na Tabela 1.

(Figura 1)



(Tabela 1)

DOI	Ano de publicação	País de origem	Tipo de artigo	total HC	HC (F)	HC (M)	total FD	FD (F)	FD (M)	Faixa etária	Critério de diagnóstico
10.3389/fnmol.2022.1001557	2022	China	Original Research	98	78	20	109	90	19	18-25	Rome IV
10.14309/ctg.000000000000004	2019	China	Journal Article	97	70	27	97	70	27	18-45	Rome III
10.3389/fnins.2023.1174287	2023	China	Systematic Review	202	118	84	260	147	113	20-53	Rome III
10.1111/nmo.14396	2022	USA	Author Manuscript	14	9	5	15	13	2	18-65	Rome IV
10.3389/fpsyt.2020.00461	2020	Polonia	Journal Article	18	9	9	18	13	5	20-47	Rome III
10.5056/jnm17076	2018	China	Journal Article	10	5	5	28	17	11	20-65	Rome III
10.5056/jnm15118	2016	China	Journal Article	25	14	11	25	19	6	20-30	Rome III
10.1007/s11682-017-9705-z	2017	China/ USA	Journal Article	49	31	18	69	43	26	20-26	Rome III
10.1111/nmo.12311	2014	China	Journal Article	20	12	8	20	15	5	20-25	Rome III
10.1111/nmo.13345	2017	China	Journal Article	46	31	15	67	41	26	20-25	Rome III
10.1111/nmo.12372	2014	China	Journal Article	39	25	14	44	28	16	20-25	Rome III
10.1111/nmo.12560	2014	China	Journal Article	33	24	9	34	19	15	20-25	Rome III
10.1111/nmo.13060	2017	China	Journal Article	42	27	15	66	42	24	20-25	Rome III
10.1093/ajcn/nqy077	2018	Alemanha	Journal Article	14	9	5	12	7	5	40-55	Rome III
10.1177/0284185119883391	2019	China/ USA	Journal Article	22	13	9	31	13	18	24-60	Rome III
10.1093/cercor/bhab419	2022	China	Journal Article	92	74	18	89	72	17	18-25	Rome III

5.2 ATIVIDADE CEREBRAL ANORMAL NOS PACIENTES COM DF

Ao comparar os HCs com os pacientes com DF, observa-se uma variedade de alterações na atividade cerebral associadas à dispepsia funcional. As áreas mais frequentemente mencionadas com aumento de atividade no grupo DF incluem a ínsula esquerda, o giro pré central, o giro cingulado anterior, a área suplementar esquerda, o putamen e o tálamo. Esses resultados sugerem que a dispepsia funcional pode estar associada a uma disfunção em áreas específicas do cérebro, especialmente aquelas envolvidas no processamento sensorial e motor, bem como no controle emocional e na regulação da dor. No entanto, é importante ressaltar que a heterogeneidade nos achados entre os estudos destaca a complexidade dessa condição. Os dados detalhados sobre as alterações documentadas em cada estudo estão disponíveis na Tabela 2. Aqueles artigos já citados por Mao et al não foram duplicados no tabelamento (n = 3).

(Tabela 2)

Artigo (DOI)	Ínsula Direita	Ínsula Esquerda	Giro Pré Central	Giro Cingulado Anterior	Área Suplementar Esquerda	Putamen	Tálamo
Mao et al. 10.3389/fnins.2023.1174287	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Zhang et al. 10.3389/fnmol.2022.1001557	-	-	-	-	-	-	↑
Zeng et al. 10.14309/ctg.0000000000000046	↑	-	↑	-	↑	↑	↓
Sclocco et al. 10.1111/nmo.14396	↑	↑	-	-	↑	-	-
Skrobisz et al. 10.3389/fpsy.2020.00461	-	-	-	-	↑	-	-
Jiaofen Nan et al. 10.5056/jnm15118	-	↓	↑	-	-	↑	-
Liu et al. 10.1007/s11682-017-9705-z	-	↑	↑	↑	-	-	-
Nan et al. 10.1111/nmo.12311	↑	↑	-	-	↓	↓	↓
Liu et al. 10.1111/nmo.13345	↓	-	-	-	-	-	↑
Liu et al. 10.1111/nmo.12372	-	-	-	-	-	-	-
Nan et al. 10.1111/nmo.12560	-	-	-	-	-	-	-
Liu et al. 10.1111/nmo.13060	-	↑	-	-	-	↑	-
Yin et al. 10.1093/cercor/bhab419	-	-	-	-	-	-	-

6 DISCUSSÃO

É possível notar a prevalência de estudos sobre dispepsia funcional na China. Esta pode ser atribuída a uma série de fatores, incluindo características da dieta chinesa que podem precipitar sintomas associados à condição. A dieta tradicional chinesa é frequentemente rica em alimentos gordurosos, fritos e apimentados, os quais são conhecidos por desencadear desconforto gastrointestinal em algumas pessoas. Essa relação entre a alimentação típica chinesa e os sintomas da dispepsia funcional pode ter despertado o interesse dos pesquisadores locais em investigar mais a fundo as alterações neurofisiológicas associadas à condição. No entanto, é importante ressaltar que os dados sobre a prevalência da dispepsia funcional no Oriente são escassos e contraditórios, não sugerindo necessariamente uma prevalência maior nessa região em comparação com o Ocidente. Ainda assim, a China, com sua vasta população e infraestrutura de pesquisa em crescimento, oferece um ambiente propício para a realização de estudos nessa área. O aumento da quantidade de pesquisas provenientes da China provavelmente se deve ao interesse acadêmico crescente, à infraestrutura de pesquisa em expansão, ao acesso a populações de estudo relevantes e aos recursos disponíveis para a condução de investigações científicas. Além dos fatores mencionados anteriormente, outro motivo significativo para o aumento da prevalência de estudos



sobre dispepsia funcional na China é a crescente investigação sobre a relação entre microbiota intestinal e a manifestação da condição. Estudos têm sugerido que o desequilíbrio na microbiota intestinal pode estar associado ao desenvolvimento de sintomas de dispepsia funcional, e o uso indiscriminado de antibióticos na aquacultura chinesa pode desempenhar um papel crucial nessa dinâmica. A China é um dos maiores produtores de frutos do mar do mundo, e o uso excessivo de antibióticos na aquacultura pode contaminar produtos aquáticos, que são uma parte substancial da dieta da população chinesa. Isso não apenas aumenta o interesse dos pesquisadores na relação entre antibióticos, microbiota intestinal e dispepsia funcional, mas também ressalta a importância de abordar questões de segurança alimentar e saúde pública. No entanto, as informações precisas sobre o uso de antibióticos na água e seus potenciais riscos à saúde da população podem ser limitadas, o que aumenta a urgência de pesquisas nessa área para compreender melhor os impactos na saúde gastrointestinal da população chinesa. Essa complexa interação entre dieta, microbiota intestinal, uso de antibióticos na aquacultura e manifestação de sintomas de dispepsia funcional pode, portanto, justificar o interesse crescente dos pesquisadores chineses pelo assunto. (35) (36)

Acerca da idade dos pacientes, apesar da maioria dos estudos selecionados pela revisão utilizarem pacientes na faixa etária de 20 a 30 anos, não há uma correlação definitiva na literatura que sugira uma maior prevalência da condição nessa faixa etária. De fato, pesquisas, como o estudo publicado no *Wien Klin Wochenschr*, indicam que os sintomas de dispepsia funcional podem, na verdade, aumentar com a idade. Esse achado contradiz a ideia de que a condição é predominantemente associada aos jovens adultos. Outros fatores podem justificar a escolha dessa faixa etária nos estudos, incluindo a disponibilidade de participantes para pesquisa, a possibilidade de controle de variáveis importantes e a busca por uma população que possa representar um grupo relativamente saudável, minimizando assim a interferência de comorbidades. Além disso, considerações práticas, como a facilidade de recrutamento e a disposição dos participantes em se submeter a exames e procedimentos, também podem influenciar na seleção dessa faixa etária. Portanto, enquanto a idade dos participantes nos estudos sobre dispepsia funcional pode ser em sua maioria jovem, outros fatores além da prevalência da condição nessa faixa etária devem ser considerados ao interpretar os resultados. (37)

Em relação ao domínio do uso da definição de Roma III em vez da Roma IV em muitos estudos selecionados pode ser atribuído a vários fatores: A definição de Roma III foi lançada em 2006, enquanto a Roma IV foi introduzida em 2016, o que significa que houve um intervalo significativo entre as duas versões. A falta de adoção da definição mais recente pode ser resultado da falta de atualização por parte dos profissionais de saúde ou pesquisadores, que podem estar



mais familiarizados com a definição anterior e optam por continuar usando-a por uma questão de consistência com estudos anteriores. Além disso, pode haver uma preferência por manter a continuidade com a literatura existente, especialmente se os estudos anteriores utilizaram a definição de Roma III. No entanto, é importante ressaltar que a definição mais atualizada pode oferecer uma melhor compreensão da condição e seus critérios diagnósticos podem refletir avanços na compreensão da fisiopatologia e na prática clínica. Portanto, futuros estudos podem beneficiar-se da adoção da definição de Roma IV para garantir a consistência e a precisão diagnóstica.

No que diz respeito ao método de Conectividade Funcional em Repouso (CFR) por RM adotado nos estudos selecionados, destaca-se a sua aplicação como uma técnica robusta para investigar as alterações neurofisiológicas associadas às dispepsias funcionais. Essa abordagem permite a análise da interação funcional entre diferentes regiões cerebrais enquanto os participantes estão em repouso, sem estímulos externos ou execução de tarefas específicas. A CFR por RM baseia-se na detecção de flutuações espontâneas de baixa frequência no sinal de ressonância magnética funcional (RMf), as quais refletem a atividade neuronal intrínseca do cérebro. Ao calcular a correlação temporal entre as séries temporais de diferentes regiões cerebrais, é possível mapear padrões de conectividade funcional entre essas regiões. Isso permite uma compreensão mais detalhada das redes neurais subjacentes aos sintomas dispépticos. Vale ressaltar que os estudos conduzidos empregaram técnicas para minimizar artefatos, como o movimento da cabeça, garantindo a precisão e confiabilidade dos resultados obtidos. Assim, a CFR por RM surge como uma ferramenta essencial para investigar as bases neurofisiológicas das dispepsias funcionais, fornecendo insights valiosos sobre os mecanismos cerebrais envolvidos na patogênese e manifestação dos sintomas. (38)

Quanto aos aspectos revelados pela análise das alterações registradas na fMRI, foram estabelecidas relações que buscam racionalizar os padrões identificados, levando em consideração a função de cada área cerebral frequentemente afetada. Essa abordagem visa contextualizar os achados dentro do conhecimento atual sobre a neuroanatomia e neurofisiologia, proporcionando uma compreensão mais profunda dos mecanismos subjacentes às dispepsias funcionais. Ao identificar áreas cerebrais específicas que demonstram alterações consistentes em pacientes com dispepsia funcional, é possível especular sobre os possíveis substratos neurais envolvidos na gênese e manifestação dos sintomas dispépticos. Essa análise detalhada dos padrões de atividade cerebral pode fornecer insights valiosos sobre os circuitos neurais e processos neurofisiológicos



associados à condição, contribuindo assim para uma melhor compreensão da sua etiologia e possíveis alvos terapêuticos.

A relação entre o aumento da atividade no córtex insular e os sintomas dolorosos presentes na dispepsia funcional pode ser compreendida à luz das diversas funções atribuídas a essa região cerebral. O córtex insular atua como uma área cortical ampla onde convergem entradas multimodais de diferentes áreas cerebrais, desempenhando papéis cruciais na integração de informações multimodais e na regulação de diversas funções fisiológicas e emocionais. Em particular, partes do córtex insular são reconhecidas como o córtex gustativo primário, o córtex termossensorial e o córtex sensorial visceral. Essas funções incluem a percepção sensorial de estímulos internos e a manutenção da homeostase corporal, estabelecendo o córtex insular como o principal córtex interoceptivo. Além disso, a forte interconexão entre o córtex insular e o sistema límbico indica um papel essencial na regulação das emoções, incluindo emoções aversivas e positivas. Dessa forma, a atividade aumentada no córtex insular pode estar relacionada à percepção e processamento da dor na dispepsia funcional, dada a sua função como parte integrante do processamento nociceptivo e da regulação emocional. Estudos clínicos têm demonstrado consistentemente a ativação do córtex insular em resposta a estímulos nocivos, correlacionando essa ativação com a intensidade percebida da dor. Além disso, a especificidade nociceptiva da ativação insular é evidenciada por estudos que demonstram alterações na conectividade e na atividade do córtex insular em pacientes com dor crônica, indicando um papel central dessa região na fisiopatologia da dor crônica. Ademais, a conectividade do córtex insular com outras regiões cerebrais relacionadas à dor desempenha um papel crucial na integração e processamento das informações sensoriais. O córtex insular recebe múltiplas entradas sensoriais de fontes diversas, incluindo projeções do tálamo e áreas corticais sensoriais primárias e secundárias e, também, tem influência sobre as vias descendentes modulatórias da dor, exercendo efeitos pró-nociceptivos. Em suma, a conexão do córtex insular com outras regiões cerebrais envolvidas no processamento e modulação da dor destaca sua importância na fisiopatologia da dor, fornecendo uma base neurobiológica para a compreensão dos mecanismos subjacentes à dor crônica e potencialmente identificando novos alvos terapêuticos para o manejo da dor associada à dispepsia funcional (39).

O giro pré-central desempenha um papel fundamental no processamento sensorimotor e na modulação das respostas autonômicas, influenciado por disfunções no córtex orbitofrontal (OFC), associado à discriminação de sensações e à produção de comportamentos de evitação. O giro cingulado anterior, parte do córtex cingulado (CC), desempenha um papel crucial na integração de informações multimodais, especialmente funções sensorimotoras, emocionais e cognitivas. A



ativação aumentada nessas áreas pode refletir disfunções na modulação da dor, na regulação emocional e na percepção visceral, contribuindo para os sintomas dolorosos da dispepsia funcional. Por sua vez, alterações no tálamo, uma estrutura chave na transmissão de sinais sensoriais ao córtex cerebral, sugerem disfunções na via sensorial visceral, influenciando a percepção de sensações desagradáveis ou dolorosas. Portanto, a ativação aumentada dessas áreas cerebrais pode refletir um desequilíbrio na modulação da dor e na regulação das respostas viscerais na dispepsia funcional, contribuindo para a compreensão dos mecanismos subjacentes a essa condição (40-45).

As alterações descritas sugerem hipóteses concretas sobre os sintomas das dispepsias funcionais. A ativação aumentada dessas áreas pode contribuir para os sintomas dolorosos, sensoriais e emocionais característicos dessas condições devido aos mecanismos de percepção sensorial visceral aumentada (córtex pré-central), desregulação emocional da dor, modulação alterada das respostas motoras associadas à função gastrointestinal (giro cingulado anterior e área suplementar), processamento sensorial exacerbados (putamen) e amplificação das sensações viscerais desagradáveis (tálamo). Essas hipóteses fornecem insights importantes sobre os mecanismos subjacentes às dispepsias funcionais.

7 CONCLUSÃO

A revisão integrativa proposta neste contexto explorou as alterações neurofisiológicas associadas às dispepsias funcionais, com foco no uso da ressonância magnética funcional (RMf) como método diagnóstico potencial. Embora tenham sido identificados padrões distintos de alterações cerebrais, especialmente nas áreas do córtex pré-central, giro cingulado anterior, área suplementar, putamen e tálamo, não foram encontrados padrões específicos patognomônicos da dispepsia funcional. Essa constatação ressalta a complexidade da patologia, que envolve diversas áreas do cérebro e não se limita a um único padrão neurofisiológico.

Ainda assim, a identificação dessas áreas de aumento de atividade cerebral oferece uma perspectiva promissora para o uso da fMRI como ferramenta auxiliar no diagnóstico das dispepsias funcionais. Ao mapear os principais locais de alteração neurofisiológica, a fMRI pode complementar os métodos diagnósticos convencionais, fornecendo insights adicionais sobre os mecanismos subjacentes à condição. No entanto, é importante ressaltar que a fMRI não substitui os métodos diagnósticos existentes, como a endoscopia digestiva alta (EDA), mas pode aprimorar a precisão diagnóstica e reduzir a dependência da exclusão de condições orgânicas por meio da EDA.



Além disso, a elucidação das principais vias envolvidas nas dispepsias funcionais, evidenciada pela revisão integrativa, confirma o caráter neurofisiológico da patogenia desses distúrbios gastrointestinais. A identificação das áreas cerebrais afetadas e suas funções específicas abre caminho para uma compreensão mais profunda dos mecanismos de dor, regulação emocional e processamento sensorial envolvidos na fisiopatologia das dispepsias funcionais.

Em última análise, embora a fMRI represente uma ferramenta promissora para o diagnóstico e compreensão das dispepsias funcionais, é necessário um esforço contínuo para integrar esses achados em abordagens diagnósticas e terapêuticas mais abrangentes. A complexidade intrínseca dessas condições demanda uma abordagem multidisciplinar, que leve em consideração não apenas os aspectos neurofisiológicos, mas também os fatores físicos, imunológicos e microbiota envolvidos. Somente assim poderemos avançar no desenvolvimento de estratégias diagnósticas mais precisas e eficazes, bem como de terapias direcionadas que melhorem significativamente a qualidade de vida dos pacientes com dispepsias funcionais.



REFERÊNCIAS

- Suzuki H. Recent Advances in the Definition and Management of Functional Dyspepsia. *Keio J Med.* 2021;70(1):7-18.
- Foundation R. Rome IV Criteria 2016 [Available from: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>].
- Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol.* 2006;12(17):2661-6.
- Talley NJ. Functional Dyspepsia: Advances in Diagnosis and Therapy. *Gut Liver.* 2017;11(3):349-57.
- Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut.* 2015;64(7):1049-57.
- Mahadeva S, Ford AC. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(2):167-74.
- Saps M, Velasco-Benitez CA, Langshaw AH, Ramirez-Hernandez CR. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents: Comparison Between Rome III and Rome IV Criteria. *J Pediatr.* 2018;199:212-6.
- Esterita T, Dewi S, Suryatenggara FG, Glenardi G. Association of Functional Dyspepsia with Depression and Anxiety: A Systematic Review. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2021;30(2):259-66.
- Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *Lancet.* 2020;396(10263):1689-702.
- Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J, Ford AC. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet.* 2020;396(10263):1664-74.
- Talley NJ. Functional dyspepsia: new insights into pathogenesis and therapy. *Korean J Intern Med.* 2016;31(3):444-56.
- Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieeling T, Schemann M. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(13):222-32.
- Medic B, Babic Z, Banic M, Ljubicic L. Modern Approach to Dyspepsia. *Acta Clin Croat.* 2021;60(4):731-8.
- Black CJ, Paine PA, Agrawal A, Aziz I, Eugenicos MP, Houghton LA, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut.* 2022;71(9):1697-723.
- Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurg Clin N Am.* 2011;22(2):133-9, vii.
- Sclocco R, Fisher H, Staley R, Han K, Mendez A, Bolender A, et al. Cine gastric MRI reveals altered Gut-Brain Axis in Functional Dyspepsia: gastric motility is linked with brainstem-cortical fMRI connectivity. *Neurogastroenterol Motil.* 2022;34(10):e14396.



Chen Y, Yu R, DeSouza JFX, Shen Y, Zhang H, Zhu C, et al. Differential responses from the left postcentral gyrus, right middle frontal gyrus, and precuneus to meal ingestion in patients with functional dyspepsia. *Front Psychiatry*. 2023;14:1184797.

Zeng F, Qin W, Yang Y, Zhang D, Liu J, Zhou G, et al. Regional brain structural abnormality in meal-related functional dyspepsia patients: a voxel-based morphometry study. *PLoS One*. 2013;8(7):e68383.

Chen XF, Guo Y, Lu XQ, Qi L, Xu KH, Chen Y, et al. Aberrant Intraregional Brain Activity and Functional Connectivity in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Front Neurosci*. 2021;15:721822.

Chen Y, Wang R, Hou B, Feng F, Fang X, Zhu L, et al. Regional Brain Activity During Rest and Gastric Water Load in Subtypes of Functional Dyspepsia: A Preliminary Brain Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(2):268-79.

Kano M, Dupont P, Aziz Q, Fukudo S. Understanding Neurogastroenterology From Neuroimaging Perspective: A Comprehensive Review of Functional and Structural Brain Imaging in Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(4):512-27.

Liu P, Wang G, Zeng F, Liu Y, Fan Y, Wei Y, et al. Abnormal brain structure implicated in patients with functional dyspepsia. *Brain Imaging Behav*. 2018;12(2):459-66.

Zeng F, Sun R, He Z, Chen Y, Lei D, Yin T, et al. Altered Functional Connectivity of the Amygdala and Sex Differences in Functional Dyspepsia. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(6):e00046.

Nan J, Liu J, Zhang D, Yang Y, Yan X, Yin Q, et al. Altered intrinsic regional activity and corresponding brain pathways reflect the symptom severity of functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(5):660-9.

Mao Y, Zhang P, Sun R, Zhang X, He Y, Li S, et al. Altered resting-state brain activity in functional dyspepsia patients: a coordinate-based meta-analysis. *Front Neurosci*. 2023;17:1174287.

Liu P, Fan Y, Wei Y, Zeng F, Li R, Fei N, Qin W. Altered structural and functional connectivity of the insula in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(9):e13345.

Liu P, Zeng F, Yang F, Wang J, Liu X, Wang Q, et al. Altered structural covariance of the striatum in functional dyspepsia patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(8):1144-54.

Nan J, Liu J, Mu J, Zhang Y, Zhang M, Tian J, et al. Anatomically related gray and white matter alterations in the brains of functional dyspepsia patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(6):856-64.

Liu P, Wang G, Liu Y, Zeng F, Lin D, Yang X, et al. Disrupted intrinsic connectivity of the periaqueductal gray in patients with functional dyspepsia: A resting-state fMRI study. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(8).

Lee IS, Kullmann S, Scheffler K, Preissl H, Enck P. Fat label compared with fat content: gastrointestinal symptoms and brain activity in functional dyspepsia patients and healthy controls. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(1):127-35.



Skrobisz K, Piotrowicz G, Naumczyk P, Sabisz A, Markiet K, Rydzewska G, Szurowska E. Imaging of Morphological Background in Selected Functional and Inflammatory Gastrointestinal Diseases in fMRI. *Front Psychiatry*. 2020;11:461.

Qi R, Shi Z, Weng Y, Yang Y, Zhou Y, Surento W, et al. Similarity and diversity of spontaneous brain activity in functional dyspepsia subtypes. *Acta Radiol*. 2020;61(7):927-35.

Nan J, Zhang L, Zhu F, Tian X, Zheng Q, Deneen KM, et al. Topological Alterations of the Intrinsic Brain Network in Patients with Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(1):118-28.

Yin T, Sun R, He Z, Chen Y, Yin S, Liu X, et al. Subcortical-cortical functional connectivity as a potential biomarker for identifying patients with functional dyspepsia. *Cereb Cortex*. 2022;32(15):3347-58.

Talley NJ, Walker MM, Holtmann G. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32(6):467-73.

Liu X, Steele JC, Meng XZ. Usage, residue, and human health risk of antibiotics in Chinese aquaculture: A review. *Environ Pollut*. 2017;223:161-9.

Ebling B, Jurcic D, Barac KM, Bilic A, Bajic I, Martinac M, et al. Influence of various factors on functional dyspepsia. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(1-2):34-41.

Chen K, Azeez A, Chen DY, Biswal BB. Resting-State Functional Connectivity: Signal Origins and Analytic Methods. *Neuroimaging Clin N Am*. 2020;30(1):15-23.

Labrakakis C. The Role of the Insular Cortex in Pain. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6).

Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(9):691-702.

Saper CB. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Annu Rev Neurosci*. 2002;25:433-69.

Vandenberghe J, Dupont P, Van Oudenhove L, Bormans G, Demyttenaere K, Fischler B, et al. Regional cerebral blood flow during gastric balloon distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1684-93.

Vogt BA. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(7):533-44.

Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(6):417-24.

Taylor KS, Seminowicz DA, Davis KD. Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(9):2731-45.