UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA

CURSO GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

LUIZA V. SAVI NIEBUHR

ISABELLE ASSAD

EFEITO DOS PROBIÓTICOS NOS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES COM SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

FLORIANÓPOLIS

2022

LUIZA V. SAVI NIEBUHR

ISABELLE ASSAD

EFEITO DOS PROBIÓTICOS NOS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES COM SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharel em Nutrição pela Universidade do Sul de Santa Catarina, Unisul-Ilha.

Orientadora: Dra. Alyne L. C. Campos

FLORIANÓPOLIS

2022

Resumo

A síndrome do intestino irritável (SII) é um distúrbio que se manifesta como um conjunto de sintomas gastrointestinais (GI) crônicos e alterações nos hábitos intestinais na ausência de anormalidades estruturais e bioquímicas evidentes. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram o efeito da suplementação de probióticos nos sintomas gastrointestinais em pacientes com SII. A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed - MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) usando as palavras-chave *"irritable bowel syndrome"* e *"probiotics"* juntamente com o operador booleano "and". Os filtros aplicados buscavam manuscritos publicados nos últimos dez anos, entre 2012 e 2022, apenas ensaios clínicos e faixa etária dos pacientes com mais de 19 anos. A presente revisão sistemática elegeu nove ensaios clínicos. As cepas que foram mais utilizadas foram: Lactobacillus acidophilus (cinco vezes) e L. plantaram (quatro vezes) e o tempo de intervenção mais frequente foram 4 semanas. Oito dos nove artigos revisados constataram melhora significativa em todos ou na maior parte dos sintomas gastrointestinais em pacientes com SII. Sendo assim, o tratamento com probióticos mostrou-se eficaz no alívio global dos sintomas da SII, bem como no alívio da dor abdominal, na regulação dos hábitos intestinais, na melhora da diarreia ou constipação e na melhora do inchaço/ distensão abdominal.

PALAVRAS-CHAVE: *"irritable bowel syndrome"* e *"probiotics"* juntamente com o operador booleano "and".

Introdução

A síndrome do intestino irritável (SII) é um distúrbio que se manifesta como um conjunto de sintomas gastrointestinais crônicos e alterações nos hábitos intestinais na ausência de anormalidades estruturais e bioquímicas evidentes (ASHA; KHALIL, 2020, RIBEIRO et al., 2011, KOLOSKI; TALLEY, 2012).

As dimensões continentais do Brasil dificultam estabelecer a prevalência nacional da SII, mas a Associação Brasileira para o Estudo da Síndrome do Intestino Irritável relata a prevalência de cerca de 12% (RIBEIRO et al., 2011, DROSSMAN; RICHER; TALLEY, 1994), semelhante à prevalência americana, de 10% a 15% (RIBEIRO et al., 2011, SPADA, 2008).

Hábitos intestinais alterados são as características clínicas mais comumente relatadas, com a síndrome predominantemente associada à constipação (SII-C), diarreia (SII-D) ou ambas as condições (SII-M) (KOLOSKI; TALLEY, 2012). Além disso, pacientes com SII muitas vezes apresentam dor abdominal, que pode ser provocada por estresse emocional ou alimentação e geralmente é aliviada pela passagem das fezes (ASHA; KHALIL, 2020, KOLOSKI; TALLEY, 2012, DROSSMAN; RICHER; TALLEY, 1994).

Apesar de o tema ser emergente na literatura científica, não há consenso sobre as causas da SII (ASHA; KHALIL, 2020). Tem sido postulado que infecções entéricas, imunomodulação, hipersensibilidade visceral e um desequilíbrio nos neurotransmissores podem desempenhar um papel no desenvolvimento da SII (ASHA; KHALIL, 2020, O'MALLEY, 2015, CHONG et al., 2019). É importante ressaltar que alterações na microbiota intestinal podem induzir alterações na motilidade intestinal, permeabilidade, processamento de alimentos e percepção visceral que eventualmente leva à ocorrência de sintomas relacionados à SII (ASHA; KHALIL, 2020, RINGEL; RINGEL-KULKA, 2015, KÖNIG et al., 2016). Vários estudos demonstraram que pacientes com SII apresentam supercrescimento bacteriano no intestino delgado ou microbiota alterada (ASHA; KHALIL, 2020, GIAMARELLOS-BOURBOULIS et al., 2016, PYLERIS et al., 2012).

Os probióticos são definidos como "microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, oferecem um benefício para a saúde do hospedeiro" (FORD et al., 2018, HILL et al., 2014). Desta forma, trata-

mentos baseados em suplementação com probióticos, visando alterações na microbiota intestinal, podem ser benéficos para pacientes com SII (ASHA; KHALIL, 2020). A hipótese trabalhada é que os probióticos podem melhorar significativamente os sintomas globais da SII (ASHA; KHALIL, 2020).

Assim, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram o efeito da suplementação de probióticos nos sintomas gastrointestinais em pacientes com SII.

Métodos

A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed - MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) usando as palavras-chave *"irritable bowel syndrome"* e *"probiotics"* juntamente com o operador booleano "and" para buscar qual o efeito da suplementação com probióticos nos sintomas gastrointestinais da síndrome do intestino irritável.

Para auxiliar a seleção dos artigos utilizou-se a estratégia PICO (acrônimo para P: população/pacientes; I: intervenção; C: comparação/controle; O: desfecho/outcome) que auxilia no que de fato a pergunta de pesquisa deve especificar:

- (P) Participantes: indivíduos com SII.
- (I) Intervenção: suplementação com probióticos.
- (C) Controle: utilização de placebo.
- (O) Desfechos: sintomas gastrointestinais.

Os filtros aplicados buscaram manuscritos publicados nos últimos dez anos, entre 2012 e 2022, apenas com ensaios clínicos e faixa etária dos pacientes com mais de 19 anos. Os critérios de inclusão utilizados foram: ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e controlados por placebo, publicados na língua inglesa que objetivaram avaliar o efeito da suplementação de probióticos em indivíduos com SII.

Os dados dos artigos elegíveis foram organizados no Microsoft Word contendo nome dos autores, delineamento do estudo, objetivo, intervenção, período de uso, população, critério diagnóstico de SII, metodologia aplicada e os principais resultados avaliados.

Resultados

A presente revisão sistemática revelou inicialmente 1054 artigos a partir das palavras-chave utilizadas. Após a aplicação dos filtros restaram 75 manuscritos. Destes, após a leitura dos títulos e considerando os critérios de inclusão restaram 16 artigos, dos previamente selecionados. Após a leitura dos resumos e análises finais dos 16 artigos, sete foram excluídos pelos seguintes motivos: avaliaram pessoas com outras doenças gastrointestinais além da SII ou que continham conflitos de interesse, como autores associados a marcas fabricantes de probióticos ou com algum interesse financeiro. Ao final, a partir da leitura dos artigos na íntegra, nove ensaios clínicos atenderam os pressupostos metodológicos do presente trabalho. Na figura 1, se encontra o fluxograma dessa etapa de seleção de artigos.

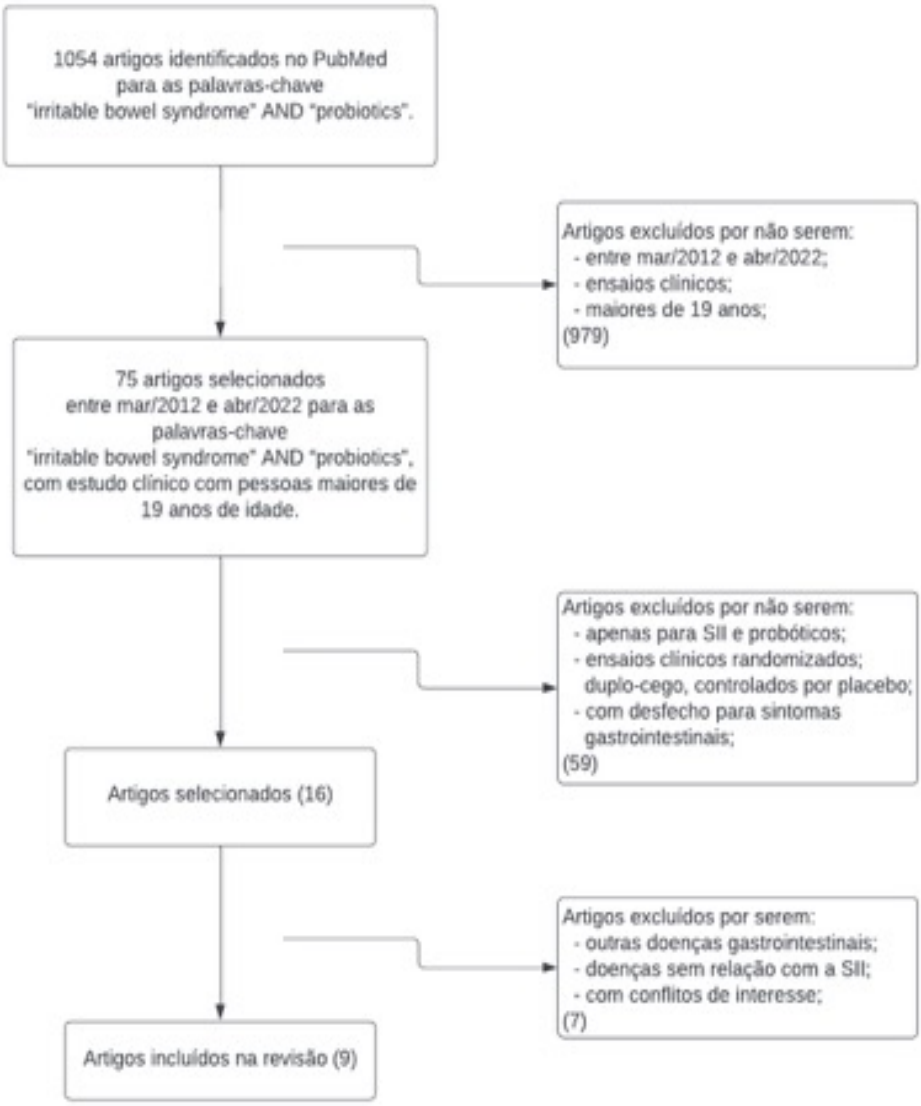

Figura 1 – Fluxograma de etapas de seleção dos artigos.

Os resultados primários dos estudos analisaram a eficácia da utilização dos probióticos nos sintomas gastrointestinais (dor abdominal, distensão abdominal/inchaço, flatulência, diarreia, constipação, borborigmo, náusea, vômito e cólica). Esses resultados foram avaliados direta ou indiretamente utilizando escores como: Sistema de Pontuação de Gravidade IBS para avaliar alteração na gravidade dos sintomas gastrointestinais ("IBS-SSS") (GUPTA, MAITY 2021, MARTONI, SRIVASTAVA, LEYER 2020, SUN et al., 2018 e ISHAQUE et al. 2018), Questionário de Frequência de Sintomas Digestivos ("DSFQ") (GUPTA, MAITY 2021), *Bristol Stool Scale* (escala de forma de fezes, "BSFS") (GUPTA, MAITY, 2021, MARTONI, SRIVASTAVA, LEYER, 2020, OH et al., 2019, SUN et al., 2018, MEZZASALMA et al., 2016, YOON et al., 2013) Avaliação Global do Sujeito ("SGA") (OH et al., 2019 e DUCROTTÉ, SAWANT, JAYANTHI, 2012), Escala Analógica Visual ("VAS") (OH et al., 2019, MEZZASALMA et al., 2016 e DUCROTTÉ, SAWANT, JAYANTHI, 2012), Escala numérica de avaliação APS-NRS (para avaliar a gravidade da dor abdominal) (MARTONI, SRIVASTAVA, LEYER, 2020), Questionário de Frequência de Fezes (SUN et al., 2018), Questionário de Síndrome do Intestino Irritável com Predominância em Constipação (Questionário IBS-C) (MEZZASALMA et al., 2016), Alívio adequado ("AR") (BEGTRUP et al., 2013), Questionário de Sintomas Gastrointestinais (BEGTRUP et al., 2013),Questionário Sobre Melhora dos Sintomas Globais da SII (YOON et al., 2013).

Foram identificados nos ensaios um total de 1430 pacientes diagnosticados com SII de acordo com os critérios de Roma III e IV. Destes, 610 pacientes foram diagnosticados com SII com predominância de diarreia (SSI-D) (ISHAQUE et al. 2018, OH et al. 2019, SUN et al. 2018,), 157 pacientes com SSI com predominância de constipação (SSI-C) (MEZZASALMA et al. 2016). O restante, 663 pacientes, não foram referenciados de acordo com o tipo de SII, podendo ser SII-D, SII-C ou SII com hábitos intestinais mistos (SII-M) (MARTONI, SRIVASTAVA, LEYER, 2020, GUPTA, MAITY ,2021, BEGTRUP et al., 2013, YOON et al., 2013 e DUCROTTÉ, SAWANT, JAYANTHI 2012).

Os ensaios clínicos elegíveis foram organizados na tabela 1.

Autor Local	Tipo de intervenção, dosagem e tempo	População	Metodologia	Principais resultados
Gupta, Maity. (2021). Índia	*B coagulans* LBSC. Dose: 2 x 10^9 UFC/sachê, 3 vezes ao dia por 80 dias. Total: 6 x 10^9 UFC/dia.	40 indivíduos com SII-D, SII-C e SII-M GI: 20 (fem.: 7; masc.: 13) GP: 20 (fem.: 5; masc.: 15) Idade: 18 a 65 anos Critério de diagnóstico de SII: Roma IV.	DSFQ IBS-SSS BSFS	GI obteve melhora significativa em comparação com ao GP nos sintomas: distensão abdominal e cólicas (p=0,0148), dor abdominal (p=<0,0001), diarreia e constipação (p=0,0027), ronco estomacal (p=0,021), náusea (p=0,0031) e vômito (p=0,0386). GI: máximo de casos "sem sintomas" e sintomas gastrointestinais leves e moderados, juntamente com consistência melhorada das fezes. GP: nenhuma ou melhora leve (não significativa) ou piora da dor insuportável em todas as escalas de dor.
Martoni, Srivastava, Leyer (2020. Índia	*Lactobacillus acidophilus* DDS S-1 ou *Bifidobacterium lactis* UABla-12. Dose: 10 x 10^9 UFC, 1 vez ao dia por 6 semanas. Total: 10 x 10^9 UFC/dia.	Participantes: 318 com SII-D, SII-C ou SII-M GI DSS1: 107 (fem.: 58; masc.: 53; idade: 39,41 anos M.) GI UABla-12: 105 (fem.: 51; masc.: 59; idade: 41,60 anos M.) GP: 106 (fem.: 54; masc.: 55; idade: 37,61 anos M.) Idade: 18 a 70 anos Critério de diagnóstico de SII: Roma IV.	APS-NRS IBS-SSS BSFS	Ambas as cepas reduziram significativamente a dor abdominal ao longo do período de intervenção, quando comparadas ao placebo. Com redução no GI do probiótico L. Acidophilus 52,3%, p < 0,001 e B. lactis 28,2%, p= 0,31 vs. GP 15,6%, p= 0,001. Os grupos de intervenção obtiveram redução significativa nos tipos de fezes relacionados à constipação e diarreia e um aumento correspondente nos tipos de fezes normais. GI DSS1: fezes normais de 56% para 83% (p = 0,002) ; GI UABla-12: fezes normais de 60% para 75% (p = 0,022).

Oh et al. (2019). Seul, Coréia	*L. salivarius, L. plantarum e L. Paracasei, na proporção 5:4:1.* 5 x 10^9 UFC por cápsula. Dose: 2 cáps., 1 vez ao dia por 4 semanas. Total: 10 x 10^9 de UFC/dia.	50 indivíduos com SII-D, SII-M GI: 24 (fem.: 17; masc.: 9; Média de idade: 32,52 anos M.) GP: 26 (fem.: 19; masc.: 5; idade: 33,0 anos M.) Idade: 19 a 60 anos Critério de diagnóstico de SII: Roma III.	SGA VAS BSFS	Diferença significativa (80,8% GI vs. 45,8% GP p= 0,009) na melhora dos sintomas gerais da SII não constipada, como: dor abdominal, inchaço e frequência e consistência das fezes.
Sun et al. (2018). China	*Clostridium butyricum.* *Dose: 6,3 x 10^6 UFC/cápsula. 3 cápsulas, 3x ao dia por 4 semanas.* *Total: 56,7 x 10^6 UFC/dia*	200 indivíduos com SII-D GI: 105 (fem.: 42; masc.: 63; idade: 43,0 anos M.) GP: 95 (fem.: 42; masc.: 53; idade: 44,91 anos M.) Idade: 18 a 65 anos Critério de diagnóstico de SII: Roma III.	BSFS IBS-SSS Questionário de frequência de fezes	GI: melhora significativa nos sintomas gerais (p= 0,038) da SII-D como também melhora significativa na regulação dos hábitos intestinais (p= 0,035) em comparação com o GP, especialmente para pacientes com SII-D com sintomas moderados a graves. Não houve diferenças significativas nas pontuações de componentes para dor e inchaço.

Ishaque et al. (2018). Bangladesh	Probiótico multi-estirpe Bio-Kult® (Bacillus subtilis, Bifidobacterium spp. (B. bifidum, B. breve, B. infantis, B. longum), Lactobacillus spp. (L. acidophilus, L. delbrueckii spp. Bulgaricus, L. casei, L. plantarum, L. rhamnosus, L.helveticus, L. salivarius, Lactococcus lactis, e Streptococcus thermophilus Dose: 2 x 10^9 de UFCs/cap. 2 cápsulas, 2 vezes ao dia (durante ou após da refeições) por 16 semanas. Total: 8 x 10^9 de UFC/dia.	360 indivíduos com SII-D GI: 181 GP: 179 Idade: 18 a 55 anos Critério de diagnóstico de SII: Roma III.	IBS-SSS	As diferenças entre os grupos GI e GP foram estatisticamente significativas. IBS-SSS geral do GI foi significativamente reduzido em 30 dias (p=<0.001), também houve uma redução nos níveis de dor abdominal durante o tratamento em relação ao GP. O número de diarreia/dia foi significativamente reduzido a partir do segundo mês no GI em comparação com o GP (mês 2: p=0,043 ; mês 3 em diante: p=<0,001).
Mezzasalma et al. (2016). Itália	GI (F1): 5 x 10^9 UFC *L. acidophilus* 5 x 10^9 UFC *L. reuteri.* Total: 10 x 10^9 UFC/dia GI (F2): 5 x 10^9 UFC de L. plantarum 5 x 10^9 UFC de L. rhamnosus 5 x 10^9 UFC de B. animalis subsp . lactis 1 vez ao dia por 60 dias. Total: 15 x 10^9 UFC/dia	157 indivíduos com SII-C idade: 37,4 anos M. GI (F1): 53 GI (F2): 52 GP (F3): 52 Idade: 18 a 65 anos Critério de diagnóstico de SII: Roma III.	Questionário IBS-C PCR BSFS VAS	Houve melhora dos sintomas clínicos (inchaço, dor abdominal, prisão de ventre, cólicas abdominais, flatulência) a partir do décimo dia de intervenção nos grupos F1 (GI) e F2 (GI) quando comparados ao grupo F3 (GP) (p=<0.001). Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas nos resultados de F1 e F2, exceto pelo sintoma de constipação, que foi menos significativo no grupo F1 em relação ao F2.

Begtrup et al. (2013). Dinamarca	*Lactobacillus paracasei ssp paracasei F19, Lactobacillus acidophilus La5 e Bifidobacterium Bb12* Dose: 13 × 10^9 UFC. 2 cápsulas, 2 vezes ao dia, por 6 meses. Total: 26 x 10^9 UFC/dia	Participantes: 52 com SII-D, SII-C ou SII-M GI: 29 GP: 23 Idade: 18 a 50 anos Critério de diagnóstico de SII: Roma III.	AR Questionário de sintomas gastrointestinais	Após 3 meses de tratamento foi observada uma melhora para o GP quando comparado ao GI em relação ao score total (p=0,008), além de diarréia (p=0,040), saciedade (p=0,007) e distensão abdominal (p=0,048). No entanto, após 6 meses de tratamento não foram observadas diferenças entre os grupos .
Yoon et al. (2013). Coréia	LacClean Gold-S® (probióticos multiespécies): Bifidobacterium longitude, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus e Streptococcus thermophilus. Dose: 5 x 10^9 UFC/cap, 1 cápsula (500mg) de LacClean Gold-S® 2x ao dia por 4 semanas. Total: 10 x 10^9 UFC/dia.	Participantes: 49 com SII-D, SII-C ou SII-M GI: 25 (fem.: 14; masc.: 11; idade: 45,9 anos M.) GP: 24 (fem.: 18; masc.: 6; idade: 43,1 anos M.) Idade: 19 a 75 anos Critério de diagnóstico de SII: Roma III.	Questionário sobre melhora dos sintomas globais da SII; BSFS PCR	Os sintomas gastrointestinais (dor/desconforto abdominal, inchaço, fezes frequência/consistência) após 4 semanas, diminuíram significativamente no GI quando comparado ao GP (p=0,03). A melhora na dor/desconforto e inchaço ocorreram apenas no GI.
Ducrotté, Sawant, Jayanthi, (2012). Índia	Lactobacillus plantarum 299v (L. plantarum 299v) (DSM 9843) Dose: 10^9 UFC, 1 x ao dia por 4 semanas. Total: 10^9 UFC/dia.	204 indivíduos com SSI-D, SII-C E SII-M GI: 105 (fem.: 38; masc.: 70; idade: 36,53 anos M.) GP: 99 (fem.: 25; masc.: 81; idade: 38,40 anos M.) Idade: 18 a 70 anos Critério de diagnóstico de SII: Roma III.	SGA VAS	A pontuação média de gravidade da dor abdominal, por questionário VAS, foi significativamente mais baixas nas semanas 2, 3 e 4 no GI em comparação GP. No final da 4ª semana a pontuação média foi reduzida em 45,2% no GI e reduzida em apenas 23,3% no GP (p < 0,05). As pontuações médias de gravidade do inchaço abdominal e sensação de esvaziamento incompleto tiveram diminuição significativa estatisticamente no GI quando comparado ao GP (p < 0,05).

Tabela 1. Características de ensaios clínicos randomizados sobre os efeitos dos probióticos na síndrome do intestino irritável.

GI: Grupo intervencionista (com probióticos); GP: Grupo placebo; IBS-SSS: Sistema de pontuação de gravidade IBS para avaliar alteração na gravidade dos sintomas gastrointestinais; DSFQ: Questionário de frequência de sintomas digestivos; BSFS: Bristol Stool Form Scale - Escala de forma de fezes; SGA: Avaliação global do sujeito; VAS: Escala analógica visual; APS-NRS: Para avaliar a gravidade da dor abdominal; SII: Síndrome do intestino irritável; SII-D: Síndrome do intestino irritável com diarreia predominante; SII-C: Síndrome do intestino irritável com constipação predominante; SII-M: Síndrome do intestino irritável mista (diarreia e constipação; AR: Alívio adequado; PCR: Proteína C reativa.

No estudo de Oh *et al.* (2019) a taxa de resposta de melhora dos sintomas gerais da SII avaliados pela pontuação SGA foi significativamente maior no grupo de probióticos do que no grupo placebo (80,8% vs. 45,8%, p = 0,009). No ensaio clínico de Yoon *et al.* (2014), que utilizou o questionário de melhoria dos sintomas globais de SII, houve uma taxa de resposta significativamente maior no grupo de probióticos do que no grupo placebo: 68,0% vs. 37,5% (p=0,03). Nos estudos de MARTONI, SHALINI, GREGORY (2020) e de SUN *et al.* (2019), que avaliaram os sintomas gerais pela pontuação IBS-SSS, após quatro semanas do início do estudo, constatou-se redução significativa nos sintomas de *L. acidophilus* -56,06 (57,64), redução significativa de *B. lactis* – 50,00 (63,52) vs. grupo placebo -30,09 (57,76) (MARTONI, SHALINI, GREGORY, 2020) e redução significativa nos sintomas de *Clostridium butyricum* -62,12 (74,00) vs. grupo placebo -40,74 (63,67) (SUN et al., 2018). Os escores do IBS-SSS (Sistema de pontuação de gravidade IBS) variam de 0 a 500, com 5 domínios individuais (0 a 100) relacionados à intensidade dos sintomas gerais da SII como também da dor abdominal, frequência da dor abdominal, gravidade da distensão abdominal e hábitos intestinais irregulares.

Foi possível constatar diferença entre os resultados para o desfecho dor abdominal. No estudo de Martoni, Shalini, Gregory (2020), que usou a escala numérica de avaliação APS-NRS (para avaliar a gravidade da dor abdominal) observou-se variações em comparação às pontuações no início do estudo, com redução da dor abdominal maior nos grupos *L. acidophilus* DDS-1 (52,3%), *B. lactis* UABla-12 (28,2%) vs. placebo (15,6%). Já no ensaio de Ducrotté, Sawant, Jayanthi (2012), a redução da frequência da dor abdominal foi significativa, de 45,2% no grupo probiótico em comparação com a redução de

23,3% no grupo placebo, em quatro semanas. No estudo de Ishaque et al. (2018), o sistema IBS-SSS mostrou uma redução significativa da dor abdominal durante o tratamento de quatro meses de 69% no grupo probiótico vs. 47% no grupo placebo. No entanto, no estudo de Sun *et al.* (2018), que utilizou o mesmo sistema IBS-SSS por quatro semanas, não foram encontradas diferenças significativas quando comparou o grupo probiótico -22,59 (± 36,62) vs. placebo -16,54 (± 37,12).

Os hábitos intestinais foram avaliados em cinco artigos incluídos na presente revisão. Martoni, Srivasta, Gregory (2020), Sun et al. (2018) e Ishaque et al., (2018), que utilizaram o sistema IBS-SSS com pontuações específicas de domínio para hábitos intestinais, tiveram resultados significativos quando comparados ao placebo. Martoni, Srivasta, Gregory, (2020) revelaram redução da gravidade do sintoma hábitos intestinais irregulares de - 22,89 (± 22,46) grupo *L. acidophilus*, -17,86 (± 22,06) grupo B. lactis vs. -7,99 (± 23,46) grupo placebo. O estudo de Sun et al., (2018) obteve como resultado redução de -20,71 (± 22,10) grupo probiótico vs. -12,84 (± 21,48) grupo placebo. Já no ensaio de Ishaque et al. (2018) a pontuação dos escores para hábitos intestinais irregulares diminuíram significativamente de 6,1 (± 2,6) para 2,5 (± 1,4) para grupo probiótico vs. de 5,6 (± 1,8) para 3,4 (± 1,4) para grupo placebo.

O tipo de fezes nos ensaios foi avaliado pela BSFS. O estudo de Martoni, Srivasta, Gregory, (2020) mostrou redução significativa de pacientes com diarreia, após 42 dias, nos grupos *L. acidophilus* de 24 para 7 pacientes e no grupo *B. lactis* de 21 para 11 pacientes. Já no grupo placebo essa redução não foi significativa, com redução de 14 para 12 pacientes com diarreia. A pesquisa de Mezzaselma *et al.*, (2016), que avaliou a constipação com o questionário IBS-C, mostrou resultado significativo para o grupo intervenção (F1) com melhora > 60% e < 80% e no grupo placebo (F2) com melhora > 80% e < 100% vs. grupo placebo, que apresentou melhora > 0 e < 20%. Já a pesquisa de Gupta e Maity, (2021), que observou diarreia e constipação simultaneamente, apurou melhora na DSFQ estatisticamente significativa no grupo intervenção com redução média no escore relacionado a gravidade do sintoma de -1,47 em comparação com o grupo placebo com redução média de -0,53 (p = 0,0027).

O inchaço foi avaliado por Gupta e Maity (2021) pelo questionário de frequência de sintomas digestivos, que foi reduzido significativamente no grupo intervenção [diferença média (DM) -1,21, 95% CI (-1,74, -0,68)] em comparação com o grupo placebo [MD -0,26, 95% CI (-0,79, 0,27)]. A avaliação de Ishaque et al. (2018), que tratou da distensão abdominal pelo sistema IBS-SSS, revelou melhora significativa no grupo intervenção após cinco meses de tratamento, com redução de 58,5 (± 11,5) para 19,6 (± 15,8) quando comparado ao grupo placebo de 58,9 (± 12,0) para 35,9 (± 23,5).

Nenhum efeito adverso grave foi relatados dentre os estudos.

Discussão

Os resultados desta revisão sistemática demonstram que o tratamento com probióticos pareceu ser eficiente nos sintomas gastrointestinais para pacientes com SII, como dor abdominal, distensão abdominal/inchaço, flatulência, diarreia, constipação, borborigmo, náusea, vômito e cólica. Dos nove artigos elegíveis, sete demonstraram diminuição significativa quando comparado GI com o GP, em todos os sintomas avaliados (GUPTA, MAITY, 2021, MARTONI, SRIVASTAVA, LEYER, 2020, OH et al., 2019, ISHAQUE et al., 2018, MEZZA-SALMA et al., 2016, YOON et al., 2013, DUCROTTÉ, SAWANT, JAYANTHI, 2012). O artigo de Sun et al., (2018) demonstrou melhora significativa quando comparado o GI ao GP nos sintomas gerais da SII e nos componentes para regulação dos hábitos intestinais. No entanto, não houve diferença significativa nos componentes para dor abdominal e inchaço. O artigo de Beptrup et al., (2013) não encontrou melhora significativa em nenhum sintoma.

As cepas probióticas mais utilizadas nos estudos foram L. Acidophilus, L. Paracasei, L. Plantarum e L. Rhamnosus e as dosagens variaram 56,7 x 106 UFC/dia a 26 x 109 UFC/dia entre os estudos. A maior parte das investigações utilizaram período de intervenção de quatro semanas, podendo variar entre quatro a 24 semanas. Os artigos que avaliaram em períodos mais longos foram 11 semanas (GUPTA et al. 2021), 16 semanas (ISHAQUE et al., 2018) e 24 semanas (BEGTRUP et al., 2013) . Apenas três artigos avaliaram os sintomas nos pacientes tempos após o período de intervenção, como o estudo de Begtrup et al. (2013) que avaliou por mais seis meses após o tratamento e os

estudos de Ishaque et al. (2018) e Mezzasalma et al. (2016) que avaliaram por mais um mês após o tratamento.

A patogênese da SII é multifatorial, embora ressalta-se que a microbiota intestinal desempenhe um papel central no desenvolvimento da doença (CHONG et al., 2019). Portanto, sugere-se que a suplementação com probióticos pode ajudar na modulação da microbiota intestinal dos pacientes e consequentemente na melhora dos sintomas gastrointestinais associados a doença. Evidências crescentes suportam a noção de ações favoráveis dos probióticos que se devem à reprogramação da microbiota intestinal, elevação de grupos microbianos anti-inflamatórios, exclusão competitiva de patógenos, competições por nutrientes, produção de ácidos graxos de cadeia curta, modulação da imunidade epitelial local e aumento de proteínas de união estreitas (do inglês *tight junctions)* [24, 25].

De acordo com os critérios de Roma, a dor e distensão abdominal são determinantes importantes para o diagnóstico inicial da SII. Sete dos nove estudos da presente revisão obtiveram resultados significativamente positivos na melhora da dor e distensão abdominal quando comparados ao grupo placebo (GUPTA, MAITY, 2021, MARTONI, SRIVASTAVA, LEYER, 2020, OH et al., 2019, ISHAQUE et al., 2018, MEZZASALMA et al., 2016, YOON et al., 2013, DUCROTTÉ, SAWANT, JAYANTHI, 2012). As ressalvas foram o estudo de Sun et al. (2018) e o estudo de Beptrup et al. (2013), que não demonstraram resultado positivo em ambos os sintomas.

O estudo de Begtrup et al. (2013), que avaliou mudanças nos sintomas gastrointestinais e na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), utilizando como método de análise de dados a Avaliação Subjetiva Global (AR), no período de tratamento de seis meses, foi o único dos nove estudos incluídos na presente revisão que não obteve nenhum resultado positivo no tratamento com probióticos quando comparados ao placebo.

As discrepâncias de alguns resultados entre os ensaios podem ser atribuídas ao uso de diferentes cepas probióticas, dosagens e tempo de intervenção distintos, como também diferentes métodos de avaliação e diagnósticos, além da heterogenecidade da população de estudo que foram realizados em diferentes países.

Os dados sugerem que os efeitos dos probióticos são específicos de cada cepa utilizada no tratamento, e, portanto, é essencial que a suplementação da espécie probiótica seja feita individualmente para cada paciente.

Conclusão

Oito dos nove artigos revisados constataram melhora significativa em todos ou na maior parte dos sintomas gastrointestinais em pacientes com SII. As cepas mais utilizadas foram: *Lactobacillus acidophilus* (presente em cinco estudos) e *L. plantarum* (presente em quatro estudos). O tempo de intervenção mais frequente foi de quatro semanas. Sendo assim, o tratamento com probióticos mostrou-se eficaz no alívio global dos sintomas da SII, bem como no alívio da dor abdominal, na regulação dos hábitos intestinais, na melhora da diarreia ou constipação e na melhora do inchaço/ distensão abdominal.

Referências

ASHA, Mohammad Z.; KHALIL, Sundos F. H.. **Efficacy and Safety of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome.** Sultan Qaboos University Medical Journal, Sultan, v. 20, n. 1, p. 13-24, fev. 2020.

BEGTRUP, Luise Mølenberg; MUCKADELL, Ove B Schaffalitzky de; KJELDSEN, Jens; CHRISTENSEN, René Depont; JARBØL, Dorte Ejg. **Long-term treatment with probiotics in primary care patients with irritable bowel syndrome – a randomised, double-blind, placebo controlled trial.** Scandinavian Journal Of Gastroenterology, [S.L.], v. 48, n. 10, p. 1127-1135, 19 ago. 2013.

CHONG, Pei Pei; CHIN, Voon Kin; LOOI, Chung Yeng; WONG, Won Fen; MADHAVAN, Priya; YONG, Voon Chen. **The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy.** Frontiers In Microbiology, [S.L], v. 2, n. 1136, p. 1-23, jun. 2019.

DROSSMAN, Douglas A.; RICHER, Joel E.; TALLEY, Nicholas. **The Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment : A Multinational Consensus**. New York: Little Brown & Co, 1994. 404 p.

DUCROTTÉ, Philippe. **Clinical trial: lactobacillus plantarum299v (dsm 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome.** World Journal Of Gastroenterology, [S.L.], v. 18, n. 30, p. 4012, 2012.

FORD, Alexander C.; HARRIS, Lucinda A.; LACY, Brian E.; QUIGLEY, Eamonn M. M.; MOAYYEDI, Paul. **Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome.** Alimentary Pharmacology & Therapeutics, [S.L.], v. 48, n. 10, p. 1044-1060, 8 out. 2018.

GIAMARELLOS-BOURBOULIS, Evangelos J.; PYLERIS, Emmanouel; BARBATZAS, Charalambos; PISTIKI, Aikaterini; PIMENTEL, Mark. **Small intestinal bacterial overgrowth is associated with irritable bowel syndrome and is independent of proton pump inhibitor usage.** Bio Med Central, S.L, v. 67, n. 16, p. 1-7, set. 2016.

GUPTA, Anil Kumar; MAITY, Chiranjit. **Efficacy and safety of Bacillus coagulans LBSC in irritable bowel syndrome.** Medicine, [S.L.], v. 100, n. 3, p. 23641, 22 jan. 2021.

HILL, Colin; GUARNER, Francisco; REID, Gregor; GIBSON, Glenn R.; MERENSTEIN, Daniel J.; POT, Bruno; MORELLI, Lorenzo; CANANI, Roberto Berni; FLINT, Harry J.; SALMINEN, Seppo. **The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic.** Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, [S.L.], v. 11, n. 8, p. 506-514, 10 jun. 2014. Springer Science and Business Media LLC.

ISHAQUE, Shamsuddin M.; KHOSRUZZAMAN, S. M.; AHMED, Dewan Saifuddin; SAH, Mukesh Prasad. **A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult®) in the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome.** Bmc Gastroenterology, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-12, 25 maio 2018.

KHO, Zhi Y.; LAL, Sunil K. **The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease.** Front Microbiol, [S.L.], v. 9, n. 1835, 14 ago. 2018.

KOLOSKI, N; TALLEY, N. **Irritable Bowel Syndrome.** Women and Health, Massachusetts, v. 2, p. 1353-1366, 2012.

KÖNIG, Julia; WELLS, Jerry; CANI, Patrice D; GARCÍA-RÓDENAS, Clara L; MACDONALD, Tom; MERCENIER, Annick; WHYTE, Jacqueline; TROOST, Freddy; BRUMMER, Robert-Jan. **Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease.** Clinical And Translational Gastroenterology, [S.L.], v. 7, n. 10, p. 196-209, out. 2016.

MARTONI, Christopher J.; SRIVASTAVA, Shalini; LEYER, Gregory J.. **Lactobacillus acidophilus DDS-1 and Bifidobacterium lactis UABla-12 Improve Abdominal Pain Severity and Symptomology in Irritable Bowel Syndrome: randomized controlled trial.** Nutrients, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 363, 30 jan. 2020.

MEZZASALMA, Valerio; MANFRINI, Enrico; FERRI, Emanuele; SANDIONIGI, Anna; LAFERLA, Barbara; SCHIANO, Irene; MICHELOTTI, Angela; NOBILE, Vincenzo; LABRA, Massimo; GENNARO, Patrizia di. **A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: the efficacy of multispecies probiotic supplementation in alleviating symptoms of irritable bowel syndrome associated with constipation.** Biomed Research International, [S.L.], v. 2016, p. 1-10, 2016.

OH, Joo Hyun; JANG, Yeon Sil; KANG, Danbee; CHANG, Dong Kyung; MIN, Yang Won. **Efficacy and Safety of New Lactobacilli Probiotics for Unconstipated Irritable Bowel Syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** Nutrients, [S.L.], v. 11, n. 12, p. 2887, 27 nov. 2019.

O'MALLEY, Dervla. **Immunomodulation of enteric neural function in irritable bowel syndrome.** World J Gastroenterol. 28 jun 2015.

O'TOOLE, Paul W.; COONEY, Jakki C. **Probiotic bacteria influence the composition and function of the intestinal microbiota.** Interdiscip Perspect Infect Dis, [S.L.], v. 2008, n. 175285, 3 dez. 2018.

PYLERIS, Emmannouil; GIAMARELLOS-BOURBOULIS, Evangelos J.; TZIVRAS, Dimitrios; KOUSSOULAS, Vassilios; BARBATZAS, Charalambos; PIMENTEL, Mark. **The Prevalence of Overgrowth by Aerobic Bacteria in the Small Intestine by Small Bowel Culture: relationship with irritable bowel syndrome.** Digestive Diseases And Sciences, [S.L.], v. 57, n. 5, p. 1321-1329, 20 jan. 2012.

RIBEIRO, Luana Medeiros; ALVES, Natália Galdino; SILVA-FONSECA, Vilma Aparecida da; NEMER, Aline Silva de Aguiar. **Influência da resposta individual ao estresse e das comorbidades psiquiátricas na síndrome do intestino irritável.** Archives Of Clinical Psychiatry (São Paulo), [S.L.], v. 38, n. 2, p. 77-83, 2011.

RINGEL, Yehuda; RINGEL-KULKA, Tamar. **The Intestinal Microbiota and Irritable Bowel Syndrome.** Journal Of Clinical Gastroenterology, [S.L.], v. 49, n. 1, p. 56-59, nov. 2015.

SPADA, Gabriela Nascimento. **Síndrome Do Intestino Irritável. Uma Visão Integrada Ao Roma III**. São Paulo: Segmento Farma, 2008.

SUN, Yi-Yuan; LI, Ming; LI, Yue-Yue; LI, Li-Xiang; ZHAI, Wen-Zhe; WANG, Peng; YANG, Xiao-Xiao; GU, Xiang; SONG, Li-Jin; LI, Zhen. **The effect of Clostridium butyricum on symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** Scientific Reports, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1-11, 14 fev. 2018.

YOON, Jun Sik; SOHN, Won; LEE, Oh Young; LEE, Sang Pyo; LEE, Kang Nyeong; JUN, Dae Won; LEE, Hang Lak; YOON, Byung Chul; CHOI, Ho Soon; CHUNG, Won-Seok. **Effect of multispecies probiotics on irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** Journal Of Gastroenterology And Hepatology, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 52-59, 19 dez. 2013.