

EFICÁCIA DOS PROBIÓTICOS NA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

EFFICACY OF PROBIOTICS IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME

PAULO FERNANDES CORRÊA¹, GASTÃO HAIKAL ARAGÃO¹, MATHEUS PASSOS SILVA BASTOS¹, KARLA TORTATO¹, NAYARA ALMEIDA CARVALHO¹, GUSTAVO ANDREI ROCKENBACH¹, PATRICK SANGLARD DA SILVA¹, BERNARDO CARNEIRO DE SOUSA GUIMARÃES^{2*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS); 2. Médico, formado na Faculdade de Minas (FAMINAS-BH), médico coordenador do Hospital Bom Samaritano de Arthur Nogueira, médico coordenador da UTI do Hospital Campanha de Guarulhos e médico da UTI HASP.

* Rua São Miguel, 97, Itapoã, Belo Horizonte/MG. 31710-350. drbernardocsg@gmail.com

Recebido em 18/02/2021. Aceito para publicação em 23/04/2021

RESUMO

A síndrome do intestino irritável é uma doença devido à disfunção do trato gastrointestinal, a prevalência de ocorrência é em jovens entre 20-39 anos e os sintomas mais comuns são de dor abdominal, alteração do padrão de fezes, distensão abdominal, inchaço, esforço, desconforto abdominal e urgência. Os fatores genéticos, os fatores ambientais, a história de doença inflamatória intestinal em um membro da família, e os fatores psicológicos estão envolvidos na gênese da síndrome do intestino irritável. O uso de probióticos, microorganismos vivos, podem influenciar nos sintomas da síndrome, melhorando os sintomas de dor abdominal, de distensão abdominal, de flatulência, de movimentos intestinais alterados e da microbiota intestinal, pois os probióticos podem proteger contra bactérias patogênicas por meio das suas propriedades antimicrobianas, além de amplificar as junções estreitas do intestino, estabilizar a permeabilidade, estimular as células caliciformes a produzir muco para melhorar a função de barreira intestinal, normalizar os movimentos intestinais e reduzir hipersensibilidade do sistema visceral em pacientes com a síndrome do intestino irritável.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome do Intestino Irritável; Probióticos; Dor Abdominal; Bactérias.

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome is a disease due to dysfunction of the gastrointestinal tract, the prevalence of occurrence is in young people aged 20-39 years and the most common symptoms are abdominal pain, altered stool pattern, bloating, bloating, exertion, abdominal discomfort and urgency. Genetic factors, environmental factors, a history of inflammatory bowel disease in a family member, and psychological factors are involved in the genesis of irritable bowel syndrome. The use of probiotics, live microorganisms, can influence the symptoms of the syndrome, improving the symptoms of abdominal pain, abdominal distention, flatulence, altered bowel movements and intestinal microbiota, as probiotics can protect against pathogenic bacteria through their antimicrobial properties. In

addition, to amplifying the narrow joints of the intestine, stabilizing permeability, stimulating goblet cells to produce mucus to improve intestinal barrier function, normalizing bowel movements and reducing visceral system hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome.

KEYWORDS: Irritable Bowel Syndrome; Probiotics; Abdominal Pain; Bacteria.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome do intestino irritável (SII) é uma doença gastrointestinal em que há disfunção do trato gastrointestinal¹, a prevalência de SII varia entre a Ásia e o Norte Sociedades americanas, mas a gama total em geral a população é estimada em 5% -11%², a maioria dos pacientes com SII são jovens (20-39 anos)². As queixas de dor abdominal, alteração do padrão de fezes, distensão, inchaço, esforço, desconforto abdominal e urgência são os principais sintomas observados na SII³. Os antecedentes genéticos, fatores ambientais, história de doença inflamatória intestinal em um membro da família, e fatores psicológicos, como atividades sociais estressantes, estão envolvidos na patogênese da SII⁴.

O nível da gravidade da SII depende de vários fatores, como reações de imunidade crônicas após alterações do microbioma intestinal, hipersensibilidade visceral associada a vias intestinais do cérebro e permeabilidade intestinal prejudicada. Acredita-se que o início de SII em algumas pessoas é associada a uma infecção pós-microbiana⁵. Contudo, a causa precisa da SII é atualmente desconhecida⁶.

O uso farmacológico, tratamento psicológico e abordagens complementares são consideradas como opções terapêuticas em pacientes com SII⁷. Medicamentos farmacológicos incluem antiespasmódicos, recaptação seletiva de serotonina inibidores, antidepressivos tricíclicos e antagonistas de 5-hidroxitriptamina tipo 3, tais como ramosetron e

alosetron, e lubiproston e linaclotide. No entanto, devido à falta de eficácia favorável e eventos adversos associados com tratamentos, alguns pacientes com SII procuram alternativas tratamentos como medicamentos fitoterápicos e acupuntura^{2,8}.

Os probióticos são microorganismos vivos que demonstraram exibir potenciais efeitos na saúde humana. Probióticos podem influenciar nos sintomas da SII, incluindo dor abdominal, distensão abdominal, flatulência, movimentos intestinais alterados e microbiota intestinal. A natureza dos probióticos explica seus benefícios na função intestinal, pois podem proteger contra bactérias patogênicas por meio de suas propriedades antimicrobianas⁹. Os probióticos também amplificam as junções estreitas do intestino e estabilizam a permeabilidade. Além disso, os probióticos estimulam as células caliciformes a produzir muco para melhorar a função de barreira intestinal, normalizar os movimentos intestinais e reduzir hipersensibilidade do sistema visceral⁹ em pacientes pediátricos e adultos.

Várias cepas de probióticos mostraram resultados benéficos em pacientes com SII¹⁰. O presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia de probióticos em pacientes com SII a fim de verificar a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com a síndrome.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Irritable Bowel Syndrome; Probiotics; Abdominal Pain; Bacteria. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 24 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos 1997 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa, o fito humano foi utilizado a fim de limitar a pesquisa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre o uso de probióticos em pacientes com síndrome do intestino irritável. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e

resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados.

3. DESENVOLVIMENTO

O trato intestinal hospeda uma vasta ecologia de micróbios necessários à saúde, mas também tem o potencial de contribuir para o desenvolvimento de doenças em indivíduos suscetíveis por uma variedade de mecanismos. Perturbações genéticas ou ambientalmente desencadeadas na função de barreira epitelial intestinal ou morte bacteriana imune inata, por exemplo, podem levar a uma resposta inflamatória causada pelo aumento da captação de antígenos bacterianos e alimentares que estimulam o sistema imunológico da mucosa¹¹.

As interações entre os micróbios intestinais e o hospedeiro são objeto de intensa pesquisa contínua, pois podem influenciar uma variedade de doenças, a maior experiência tem sido nas doenças inflamatórias do intestino, colite ulcerosa, doença de Crohn, bolsite e síndrome do intestino irritável, embora os ensaios clínicos sugiram em várias outras condições.

Existem quatro métodos gerais pelos quais a microbiota intestinal pode ser alterada: administração de antibióticos, dietas terapêuticas e prebióticos (ou seja, componentes da dieta que promovem o crescimento e a atividade metabólica de bactérias benéficas), probióticos (ou seja, bactérias benéficas) ou microbiano fecal transplante (FMT), a combinação desses métodos também é possível (simbióticos). O interesse por essas abordagens se estendeu muito além das ciências clínicas, uma vez que o papel dos micróbios intestinais na saúde e na doença foi reconhecido em formas alternativas e complementares de medicina por muitos anos¹².

A análise de avaliação da dor mostrou que os probióticos reduzem significativamente a gravidade da dor, estudos demonstraram que a taxa de resposta com base na dor abdominal foi significativamente maior do que com o placebo. A taxa de resposta foi significativamente maior em grupos tratados com probióticos demonstrando a melhora global dos sintomas, os probióticos foram eficazes para melhorar os sintomas gerais de SII. Os resultados da revisão sistemática demonstraram o benefício do efeito dos probióticos na qualidade de vida, dor abdominal, distensão, distensão abdominal e flatulência, pontuações de diagnóstico ISS. Geralmente, o uso de diferentes escalas para analisar as diferenças médias dos sintomas em vários estudos tem sido a principal limitação de todas as meta-análises existentes na SII. Assim, ensaios clínicos bem desenhados ainda são necessários para se chegar a um consenso sobre a

eficácia dos probióticos nos sintomas da SII e na qualidade de vida do paciente. Os probióticos parecem ter um papel terapêutico benéfico em pacientes com SII se administrado com precisão.

4. DISCUSSÃO

A SII se manifesta com interações do eixo intestino-cérebro, com mudanças nos biomarcadores sorológicos, nos indicadores inflamatórios aumentados, como mieloperoxidase, tumor fator de necrose α e peróxidos lipídicos e na perturbação do microbioma intestinal, e também está associado com fatores genéticos e ambientais¹³, entre todos fatores, a mudança na flora microbiana intestinal é mais importante no início da SII. Além disso, a dieta como um fator ambiental influencia a microflora humana. Apesar das abordagens farmacológicas e novos medicamentos para o gerenciamento da SII, o uso de probióticos em SII foi confirmado pela recuperação e cura gradual. Além disso, os probióticos estabilizam a desregulação imunológica na SII, aumentando assim a integridade celular para proteger o cólon. Os probióticos também modificam a microbiota intestinal, alterando o padrão de fermentação dentro da cólon e redução da flatulência¹⁴.

Embora os organismos probióticos exerçam efeitos benéficos para o hospedeiro, eles podem atuar gerar com efeitos negativos e positivos. Portanto, é necessária precaução antes de serem administrados¹⁵. A análise de avaliação da dor mostrou que probióticos reduzem significativamente a intensidade da dor após oito e dez semanas de administração. No entanto, a taxa de redução foi bem maior na oitava semana do que na décima semana, sugerindo eficácia reduzida com o uso a longo prazo. A taxa de resposta com base na dor abdominal foi significativamente maior do que no placebo¹⁶. Os probióticos não melhorou a dor abdominal significativamente vs placebo em dois ensaios, e não afetou significativamente a gravidade da dor. Os sintomas globais da SII não melhoraram, mas a pontuação de soma na SII diminuiu após o uso de probióticos¹⁷. A taxa de resposta foi significativamente maior em grupos tratados com probióticos quando a melhora global dos sintomas foi considerada^{16,17}.

Um estudo demonstrou que os probióticos foram eficazes na indução de uma adequada melhora dos sintomas gerais da SII. A gravidade dos sintomas diminuiu, mas não melhorou com probióticos em comparação com placebo. Os mesmos resultados de melhora clínica em uma anterior meta-análise demonstrou a eficácia de probióticos em sintomas de SII¹⁸. A maioria das retiradas foram devidas a eventos adversos aos probióticos e a falta de eficácia em grupos de placebo. Quatro e sete pacientes em placebo e grupos de probióticos, respectivamente, descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. A falta de eficácia foi relatada como a razão da retirada em três pacientes em dois ensaios. A piora dos sintomas foi relatado em cinco pacientes que receberam placebo em dois ensaios¹⁹. Os resultados da

revisão sistemática demonstraram o efeito benéfico dos probióticos na dor abdominal, nas pontuações de diagnóstico SII e nos sintomas totais da SII²⁰.

Geralmente, o uso de escalas diferentes para analisar as diferenças médias de sintomas em vários estudos tem sido a principal limitação de todas as meta-análises existentes sobre a SII. Assim, mais ensaios clínicos ainda são necessários para confirmar a eficácia dos probióticos em principais sintomas de SII do paciente. Coletivamente, probióticos podem ter um papel terapêutico benéfico em pacientes com SII.

Em um estudo de caso-controle, 51% dos pacientes com colite ulcerosa e 43% dos pacientes com doença de Crohn utilizaram probióticos em comparação com 21% dos controles saudáveis²¹. Em comparação, a avaliação sistemática da eficácia dos probióticos é relativamente recente. Os probióticos são microorganismos que possuem propriedades benéficas para o hospedeiro, a maioria dos produtos comerciais são derivados de fontes alimentares, especialmente produtos lácteos cultivados. A lista de tais microrganismos continua a crescer e inclui muitas cepas de bacilos de ácido láctico (por exemplo, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*), uma cepa não patogênica de *Escherichia coli* (por exemplo, *E. coli* Nissle 1917), *Clostridium butyricum*, *Streptococcus salivarius* e *Saccharomyces boulardii* (uma cepa não patogênica de levedura). Também estão em desenvolvimento cepas de bactérias que foram geneticamente modificadas para secretar imunomoduladores (como interleucina-10, fatores trifólio ou defensinas, ou expressam proteínas de superfície alteradas, como ácido lipoteicoico), que têm o potencial de influenciar favoravelmente o sistema imunológico²². Mais recentemente, o conceito de restauração dos níveis de espécies bacterianas comensais protetoras que estão diminuídas em certos distúrbios, como a doença de Crohn, foi avançado²³.

Estudos de espécies probióticas selecionadas (administradas isoladamente ou em combinação) sugeriram eficácia potencial em várias doenças gastrointestinais, das quais as mais bem estudadas são as doenças inflamatórias intestinais (particularmente bolsite). Os benefícios terapêuticos também foram sugeridos em vários outros distúrbios, incluindo diarreia relacionada a antibióticos, colite induzida por toxina por *Clostridioides* (anteriormente *Clostridium*) *difficile*, diarreia infecciosa, encefalopatia hepática, síndrome do intestino irritável e alergia²⁴.

5. CONCLUSÃO

Neste estudo, concluímos que os probióticos conferem efeitos benéficos para o alívio de sintomas de IBS. Geralmente, o uso de escalas diferentes para analisar a média diferenças de sintomas em vários estudos é a principal limitação de todos os meta-análises na SII. Mais ensaios clínicos bem desenhados ainda são necessários para confirmar a eficácia dos probióticos nos principais sintomas da SII e na

melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Gwee KA, Lu CL, Ghoshal UC. Epidemiology of irritable bowel syndrome in Asia: something old, something new, something borrowed. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24: 1601-1607.
- [2] Wilkins T, Pepitone C, Alex B, Schade RR. Diagnosis and management of IBS in adults. *Am Fam Physician.* 2012; 86: 419-426.
- [3] Malagelada JR. A symptom-based approach to making a positive diagnosis of irritable bowel syndrome with constipation. *Int J Clin Pract.* 2006; 60: 57-63.
- [4] Ringel Y, Maharshak N. Intestinal microbiota and immune function in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013; 305: G529-G541.
- [5] Barbara G, Cremon C, Pallotti F, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R. Postinfectious irritable bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 48 Suppl 2: S95-S97.
- [6] Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Methods to assess visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012; 303: G141-G154.
- [7] Quigley EM, Craig OF. Irritable bowel syndrome; update on pathophysiology and management. *Turk J Gastroenterol.* 2012; 23: 313-322.
- [8] Rahimi R, Abdollahi M. Herbal medicines for the management of irritable bowel syndrome: a comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 589-600.
- [9] Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 7: 503-514.
- [10] Whelan K. Probiotics and prebiotics in the management of irritable bowel syndrome: a review of recent clinical trials and systematic reviews. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011; 14: 581-587.
- [11] Sartor RB. The intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2014; 79:29.
- [12] Cheifetz AS, Gianotti R, Luber R, Gibson PR. Complementary and Alternative Medicines Used by Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017; 152:415.
- [13] Mearin F, Perelló A, Balboa A. [Irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: Is there a connection?]. *Gastroenterol Hepatol.* 2009; 32: 364-372.
- [14] Jiang T, Savaiano DA. Modification of colonic fermentation by bifidobacteria and pH in vitro. Impact on lactose metabolism, short-chain fatty acid, and lactate production. *Dig Dis Sci.* 1997; 42: 2370-2377.
- [15] Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13: 227-239.
- [16] Enck P, Zimmermann K, Menke G, Müller-Lissner S, Martens U, Klosterhalfen S. A mixture of *Escherichia coli* (DSM 17252) and *Enterococcus faecalis* (DSM 16440) for treatment of the irritable bowel syndrome--a randomized controlled trial with primary care physicians. *Neurogastroenterol Motil.* 2008; 20: 1103-1109.
- [17] Kajander K, Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Järvenpää S, Zoetendal EG, de Vos WM, Vapaatalo H, Korpela R. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 48-57.
- [18] Nikfar S, Rahimi R, Rahimi F, Derakhshani S, Abdollahi M. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum.* 2008; 51: 1775-1780.
- [19] Ki Cha B, Mun Jung S, Hwan Choi C, Song ID, Woong Lee H, Joon Kim H, Hyuk J, Kyung Chang S, Kim K, Chung WS, Seo JG. The effect of a multispecies probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46: 220-227.
- [20] Dolin BJ. Effects of a proprietary *Bacillus coagulans* preparation on symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2009; 31: 655-659.
- [21] Hedin CR, Mullard M, Sharratt E, et al. Probiotic and prebiotic use in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16:2099.
- [22] Mohamadzadeh M, Pfeiler EA, Brown JB, et al. Regulation of induced colonic inflammation by *Lactobacillus acidophilus* deficient in lipoteichoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108 Suppl 1:4623.
- [23] Oka A, Sartor RB. Microbial-Based and Microbial-Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci.* 2020; 65:757.
- [24] Rondanelli M, Faliva MA, Perna S, et al. Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses. *Gut Microbes.* 2017; 8:521.