

## Tratamento com probióticos na síndrome do intestino irritável

Probiotics in the treatment of the irritable bowel syndrome

Isabela de Paula Pessoa Theophilo<sup>1</sup>  
Norma Gonzaga Guimarães<sup>1,2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A síndrome do intestino irritável é uma desordem gastrintestinal funcional muito comum. Pode causar sintomas como dor abdominal, constipação ou diarreia, ou alternância de uma e de outra, muco nas fezes, urgência evacuatória, distensão abdominal e flatulência. A terapia com o uso de probióticos tem sido bastante estudada e pode ajudar no alívio dos sintomas gastrintestinais da doença.

**Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura sobre o tratamento com probióticos na síndrome do intestino irritável.

**Métodos:** Utilizou-se os artigos científicos publicados no período de 2000 a 2007 das bases de dados Lilacs e Medline. Foram revisados estudos de intervenção, controlados, em humanos adultos, de ambos os sexos, que fizeram o uso de probióticos para o tratamento dos sintomas da síndrome do intestino irritável.

**Resultados:** Os principais resultados obtidos na melhora dos sintomas gastrintestinais da resposta inflamatória e na qualidade de vida dos portadores da síndrome do intestino irritável foram, em sua maioria, com o uso de probióticos na forma de cápsula, em concentrações entre  $10^7$  e  $10^9$  Unidades Formadoras de Colônia (UFC) e os que utilizaram as cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e suas variações.

**Conclusão:** Os resultados desta revisão indicam que a administração de probióticos formulados a partir de cepas vivas de bactérias humanas tem efeitos positivos na melhora dos sintomas da síndrome, porém mais estudos devem ser realizados para melhor elucidar o efeito dos mesmos.

**Palavras-chave:** Probióticos; Síndrome do Intestino Irritável; Sintomas.

<sup>1</sup>Universidade Católica de Brasília, Brasília-DF, Brasil.

<sup>2</sup>Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília-DF, Brasil

### Correspondência

Isabela de Paula Pessoa Theophilo, rua Bela Cintra, número 1744, bloco B, apartamento 24, Jardins, São Paulo-SP. 01415-001, Brasil. isabelatheophilo@hotmail.com

Recebido em 16/abril/2008  
Aprovado em 09/julho/2008

## ABSTRACT

**Background:** The irritable bowel syndrome is a common functional gastrointestinal disorder. It can cause a number of symptoms like abdominal pain, constipation or diarrhea or the alternation of both, urgency to evacuate, abdominal distention and flatulence. A probiotic treatment has been studied and can help to alleviate the symptoms of the illness.

**Objective:** To conduct a literature review of probiotics in the treatment of the irritable bowel syndrome.

**Methods:** A review of the literature was done using scientific articles on data base of Lilacs and Medline, published in the last eight years. Controlled intervention studies in human adults of both sexes, which used probiotics to treat the symptoms of the irritable bowel syndrome, have been reviewed.

**Results:** The main results of this review show that the improvement of gastrointestinal symptoms, the inflammatory response and the quality of life of the patients with irritable bowel syndrome were, in the majority of the studies, obtained with the use of probiotic capsules, in concentrations between  $10^7$  and  $10^9$  Colony Formation Units (CFU), containing *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* and their combination..

**Conclusion:** The results indicate that such probiotics are effective in alleviating irritable bowel syndrome symptoms. Considering that the effects of probiotics remain unclear, further studies are required to clarify their real effect on patients.

**Key words:** Probiotics; Irritable Bowel Syndrome; Symptoms.

## INTRODUÇÃO

A síndrome do intestino irritável (SII) é a desordem gastrointestinal funcional (DGIF) mais comum e mais bem estudada. Estima-se que cerca de 20% da população ocidental tenha sintomas compatíveis com a presença desta síndrome, que acomete principalmente indivíduos jovens, com prevalência maior em mulheres<sup>1</sup>. Embora somente 30% dos pacientes procurem assistência médica, a SII é responsável por aproximadamente 12% das consultas de assistência primária e 28% das consultas com gastroenterologistas<sup>2</sup>.

A SII é um distúrbio funcional do intestino que pode determinar diversos sintomas, tais como desconforto abdominal ou dor abdominal, constipação ou diarreia, ou alternância de uma e outra, muco nas fezes, urgência evacuatória, distensão abdominal e flatulência. Os diversos sintomas

apresentados na SII exercem importante impacto na qualidade de vida de seus portadores, prejudicando os estudos, a produtividade no trabalho e os relacionamentos sociais<sup>2</sup>.

O tratamento da SII ainda representa um desafio para os estudiosos da área, pois não há ainda tratamento definitivo e eficaz para a doença. Sabe-se que algumas alterações realizadas na dieta do indivíduo portador da SII podem trazer melhora dos sintomas. Essas alterações incluem: retirada de gordura e de alimentos flatulentos, adição de fibras e aumento da ingestão de líquidos. Intolerâncias alimentares, como à lactose e ao glúten, também devem ser investigadas<sup>2</sup>.

Estudos recentes vêm investigando novas terapias para o tratamento da SII. Uma recente terapia é o

emprego de probióticos. Estes são microrganismos vivos, administrados em quantidades adequadas, que conferem benefícios à saúde do hospedeiro. A utilização destes modula a microbiota intestinal, estimulando a proliferação de bactérias benéficas em detrimento de bactérias potencialmente prejudiciais. Assim, os probióticos contribuem para o alívio dos sintomas da SII, como a dor e a distensão abdominal, além da diarreia<sup>3,4,5</sup>.

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre o tratamento com probiótico na síndrome do intestino irritável. Utilizou-se os artigos científicos publicados no período de 2000 a 2007 das bases de dados Lilacs e Medline. Foram revisados estudos de intervenção, controlados, em humanos adultos de ambos os sexos e que fizeram o uso de probióticos no tratamento dos sintomas da síndrome do intestino irritável. Foram usadas como palavras-chave para a pesquisa: probióticos, síndrome do intestino irritável e sintomas.

### Síndrome do Intestino Irritável - SII

A SII é uma combinação de sintomas gastrointestinais crônicos e recorrentes, não identificados por anormalidades estruturais ou bioquímicas detectadas por métodos laboratoriais convencionais<sup>6</sup>.

A SII ocorre por uma complexa conjunção de fatores. A fisiopatologia da doença ainda não é claramente explicada. Sabe-se que ocorrem várias alterações na motilidade gastrointestinal. Segundo relatos da literatura, além das alterações na motilidade intestinal, a hipersensibilidade visceral, os reflexos intestinais alterados, as distúrbios psicológicos, o desequilíbrio endócrino, as intolerâncias e alergias alimentares, as infecções gastrointestinais e a disbiose intestinal são fatores correlacionados à patogênese dessa doença<sup>7,8,9</sup>.

A SII é pelo menos parcialmente uma desordem da motilidade colônica, que fica irregular e descoordenada. Isso interfere no movimento normal dos alimentos e na sua excreção, permitindo que haja um maior acúmulo de muco e toxinas no intestino. Esse acúmulo de material gera uma obstrução parcial do trato digestivo, armazenando gases e fezes, que se manifestam através de inchaço, distensão abdominal e constipação<sup>10</sup>.

A ativação imunológica e a inflamação da mucosa também estão associadas à fisiopatologia da doença<sup>3</sup>. A hipersensibilidade visceral é uma resposta aumentada dos circuitos neuroimunes no sistema

nervoso ou no trato gastrointestinal a partir de um estímulo psicossocial/ambiental ou um estímulo de irritação, inflamação ou infecção dos tecidos. Esta resposta exacerbada pode resultar em anormalidades na motilidade gastrointestinal, induzindo os sintomas da SII<sup>11</sup>.

Relatos recentes propõem que ocorram alterações na regulação das conexões do sistema nervoso central (SNC) com o intestino, assim, o SNC processaria anormalmente as informações na SII, uma vez que a integração das atividades motoras, sensoriais e autônomas do trato digestivo interage continuamente com o SNC<sup>2</sup>.

Investigações relativas à fisiopatologia da doença apontam mecanismos de inflamação da mucosa intestinal como causadores dos sintomas. A influência dos fatores psicológicos é notável nos doentes. Estudos demonstram que alterações de humor e doenças psiquiátricas são mais comuns em pacientes portadores da SII quando comparados com os não portadores<sup>1</sup>.

Sabe-se que a microbiota intestinal pode ser afetada na SII. A estabilidade desta microbiota está relacionada a vários fatores: secreção de ácido clorídrico, motilidade intestinal, secreção de sais biliares, fatores relacionados à defesa imunológica, uso de anti-inflamatórios, analgésicos, antibióticos, antiácidos, pH intestinal e competição entre microrganismos por substratos ou por sítios de ligação<sup>12</sup>.

O diagnóstico da SII é feito com base em critérios clínicos, uma vez que a doença não provoca alterações estruturais ou bioquímicas identificáveis. Primeiramente, eram usados os critérios de Manning e colaboradores<sup>13</sup>, atualmente estes critérios evoluíram e foram atualizados. Primeiramente eram chamados de critérios de Roma I e hoje são denominados de critérios de Roma II. São eles: pelo menos 12 semanas, consecutivas ou intercaladas, nos últimos 12 meses, de desconforto abdominal ou dor abdominal, com pelo menos duas das três características a seguir: alívio com as evacuações; início associado à alteração na frequência das evacuações e/ou início associado a alterações no aspecto das fezes (consistência e forma). A presença dos seguintes sintomas acrescenta suporte adicional ao diagnóstico: mais que três evacuações ao dia ou menos que três evacuações na semana, forma anormal das fezes (cibalos, líquidas), esforço para a evacuação ou sensação de evacuação incompleta, presença de muco nas fezes e sensação de distensão e/ou dor abdominal. Esses últimos

critérios são importantes, pois classificam o predomínio de obstipação ou de diarreia ou de alteração entre os dois<sup>1</sup>.

O tratamento é determinado pelo tipo e intensidade dos sintomas, bem como pela abordagem psicossocial. A orientação dietética é importante para os portadores da SII. Deve-se investigar a existência de intolerâncias e alergias alimentares, além de intoxicação por metais e a presença de fatores antinutricionais. Para tal, é necessário observar a relação existente entre os sintomas e os alimentos consumidos, como o café, o álcool, os vegetais formadores de gases, a lactose, os adoçantes e alimentos dietéticos, orientando a restrição destes se necessário. O tratamento pode ser feito com o uso de fármacos, além da associação com acompanhamento dietético<sup>1</sup>. A estratégia terapêutica atual visa o melhor controle dos sintomas. Desse modo, deve-se tratar o paciente de maneira individualizada, tentando identificar os fatores desencadeantes ou agravantes da sintomatologia<sup>2</sup>.

### Probióticos

A definição internacional de probióticos é dada pela Organização Mundial de Saúde (OMS): são microorganismos vivos, administrados em quantidades adequadas, que conferem benefícios à saúde do hospedeiro<sup>3</sup>. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), “probióticos são microorganismos vivos capazes de melhorar o equilíbrio microbiano intestinal, produzindo efeitos benéficos à saúde do indivíduo”<sup>14</sup>.

A microbiota intestinal humana exerce papel importante tanto na saúde quanto na doença<sup>5</sup>. Uma microbiota intestinal desbalanceada leva a alterações como a diarreia por antibióticoterapia, a alergia alimentar, o eczema atópico, doenças inflamatórias intestinais e artrite. Assim sendo, a correção das propriedades de uma disbiose, ou seja, um desbalanço na microbiota intestinal, constitui-se a base da terapia por probióticos<sup>15</sup>.

A influência benéfica dos probióticos sobre a microbiota intestinal humana inclui fatores como efeitos antagônicos, competição e efeitos imunológicos, resultando em um aumento da resistência contra patógenos. Assim, a utilização de culturas bacterianas probióticas estimula a multiplicação de bactérias benéficas, em detrimento à proliferação de bactérias potencialmente prejudiciais, reforçando os mecanismos naturais de defesa do hospedeiro<sup>4</sup>.

Três possíveis mecanismos de atuação são atribuídos aos probióticos: modulação da microbiota intestinal – competição por sítios de adesão, competição por nutrientes e produção de compostos antimicrobianos; alteração do metabolismo microbiano – aumento ou diminuição da atividade enzimática e estímulo da imunidade do hospedeiro, além de outros possíveis efeitos<sup>5</sup>.

Os probióticos auxiliam a recompor a microbiota intestinal, através da adesão e colonização na mucosa intestinal, ação esta que impede a adesão e subsequente produção de toxinas ou invasão das células epiteliais por bactérias patogênicas. Adicionalmente, a microbiota benéfica compete com as bactérias indesejáveis pelos nutrientes disponíveis no nicho ecológico. A relação simbiótica entre hospedeiro e bactérias impede a presença de nutrientes em excesso, o que favoreceria o estabelecimento de competidores microbianos com potencial patogênico ao hospedeiro. Além disso, os probióticos podem impedir a multiplicação de seus competidores, através de compostos antimicrobianos, principalmente as bacteriocinas<sup>5,16,17,18</sup>.

Certos probióticos possuem potentes propriedades antibacterianas e antivirais. A atividade antibacteriana pode ser derivada da secreção de proteases que agem diretamente contra as toxinas bacterianas. A propriedade antiviral inclui a estimulação da produção de interferon, que inibe a ação viral<sup>19</sup>.

A alteração do metabolismo microbiano pelos probióticos ocorre por meio do aumento ou diminuição da atividade enzimática. Uma função vital das bactérias lácticas na microbiota intestinal é produzir a enzima -D-galactosidase, auxiliando a quebra de lactose no intestino. Esta função é fundamental, particularmente no caso de indivíduos com intolerância à lactose, os quais são incapazes de digerir-la adequadamente, o que resulta em desconforto abdominal em grau variável<sup>20</sup>.

Estudos mostram evidências de sistemas *in vitro* e de modelos animais e humanos, que sugerem que os probióticos podem estimular tanto a resposta imune não-específica quanto a específica. Acredita-se que esses efeitos sejam mediados por ativação dos macrófagos, por um aumento nos níveis de citocinas (IL-10) e por um aumento da atividade de células *natural killer* (NK) e/ou dos níveis de imunoglobulinas. Merece destaque, o fato de que estes efeitos positivos sobre o sistema imunológico ocorrem sem o desencadeamento de uma resposta inflamatória prejudicial. Entretanto, nem todas as

cepas de bactérias lácticas são igualmente efetivas. A resposta imune pode ser aumentada, quando um ou mais probióticos são consumidos concomitantemente e atuam sinergicamente, como parece ser o caso dos *Lactobacillus* administrados em conjunto com *Bifidobacterium*<sup>16,17,21,22,23</sup>.

O valor terapêutico do uso dos probióticos tem sido verificado no alívio de sintomas gastrointestinais. A microbiota benéfica endógena, enquanto fermenta o substrato, não aumenta a produção de gases e nem possui efeito osmótico, efeitos positivos no caso de pacientes que apresentam aumento da fermentação colônica. Assim, têm sido utilizados com efetividade na prevenção e no alívio de diversos episódios clínicos, envolvendo diarreia<sup>24,25</sup>.

As bactérias pertencentes aos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e, em menor escala, *Enterococcus faecium*, são mais frequentemente empregadas como suplementos probióticos para alimentos, como é o caso dos leites fermentados e iogurtes. O íleo terminal e o cólon parecem ser, respectivamente, os locais de preferência dos lactobacilos e bifidobactérias. Entretanto, deve-se ressaltar que o efeito de uma bactéria é específico para cada cepa, não podendo ser extrapolado, inclusive para outras cepas de mesma espécie<sup>18,26,27</sup>.

Os principais microorganismos dos probióticos comercializados no Brasil são: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei shirota*, *Lactobacillus casei variedade rhamnosus*, *Lactobacillus casei variedade defensis*, *Lactobacillus delbrueckii subespécie bulgaricus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *Enterococcus faecium* e *Streptococcus salivarius subespécie thermophilus*. A quantidade mínima viável para os probióticos deve estar situada na faixa de  $10^8$  a  $10^9$  unidades formadoras de colônias (UFC) na porção diária. Valores menores do que estes podem ser aceitos desde que a empresa comprove sua eficácia. Deve ser apresentado laudo de análise do produto que comprove a quantidade mínima viável do microrganismo até o final do prazo de validade<sup>28</sup>.

Para garantir um efeito contínuo, os probióticos devem ser ingeridos diariamente. Alterações favoráveis na composição da microbiota intestinal foram observadas com doses de 100g de produto alimentício contendo  $10^9$  UFC de microrganismos probióticos ( $10^7$  UFC/g de produto), com administração por um período de 15 dias, geralmen-

te. Assim sendo, para serem de importância fisiológica para o consumidor, os probióticos devem alcançar populações acima de  $10^6$  a  $10^7$  UFC/g ou ml do bioproduto<sup>26,29,30,31</sup>.

A seleção de bactérias probióticas tem como base os seguintes critérios preferenciais: o gênero a que pertence a bactéria, ser de origem humana, a estabilidade frente a ácido e a bile, a capacidade de aderir à mucosa intestinal e de colonizar, ao menos temporariamente, o trato gastrointestinal humano, a capacidade de produzir compostos antimicrobianos e ser metabolicamente ativo no intestino, além de ser seguro ao uso humano, não apresentando patogenicidade<sup>32,33,34,35</sup>.

Os principais produtos alimentícios comercializados no mundo, contendo culturas probióticas, são os leites fermentados e os iogurtes. Porém, outros produtos comerciais podem apresentar estas culturas; como sobremesas à base de leite, sorvetes, sorvetes de iogurte; diversos tipos de queijos; maioneses e alimentos de origem vegetal fermentados; além de suplementos em forma de cápsulas ou em pó para serem dissolvidos em bebidas frias<sup>35,36,37,38,39,40</sup>.

Segundo a ANVISA, os probióticos podem ser comercializados nas formas sólida, semi-sólida ou líquida, tais como: tabletes, comprimidos, drágeas, pós, cápsulas, granulados, pastilhas, soluções e suspensões. A fim de evitar confusão por parte do consumidor, os probióticos nas formas de apresentação em cápsulas, tabletes e comprimidos não são considerados alimentos, uma vez que estes produtos são registrados como medicamentos<sup>28</sup>.

A rotulagem destes produtos deve apresentar a seguinte alegação: "O (indicar a espécie do microrganismo probiótico) contribui para o equilíbrio da flora intestinal. Seu consumo deve estar associado a uma alimentação equilibrada e a hábitos de vida saudáveis", além da quantidade do probiótico em UFC contida na porção diária do produto pronto para consumo, que deve ser declarada próxima à alegação<sup>28</sup>.

### Achados Científicos

No caso específico de pacientes que sofrem da síndrome do intestino irritável, há evidências de que a microbiota intestinal desses pacientes é alterada, o que promove fermentação anormal no cólon. Embora ainda não esteja claro se uma relação causal neste sentido existe ou se a microbiota alterada é consequência de uma disfunção intestinal, a

restauração do equilíbrio desta microbiota, através da administração de probióticos, pode resultar em benefícios terapêuticos<sup>41</sup>.

### Melhora dos sintomas

Em um estudo de coorte, randomizado e duplo cego, Guyonnet e colaboradores<sup>42</sup> avaliaram o uso de probióticos na melhora do índice de qualidade de vida (HRQoL) e de sintomas de constipação moderada-grave em pacientes com SII (Critérios de Roma II). O probiótico utilizado foi o leite fermentado contendo *Bifidobacterium animalis* DN-173010 ( $1.25 \times 10^{10}$  UFC/pote), *S. thermophilus* e *L. bulgaricus* ( $1.2 \times 10^9$  UFC/pote). Os 267 participantes foram acompanhados por 6 semanas e apresentaram melhora significativa do HRQoL ( $p < 0.001$ ) e nos sintomas, tanto no grupo teste como no grupo controle. Tal resultado pode estar associado ao efeito placebo no grupo controle, que pode ser influenciado pelo fato da própria participação no estudo e pela mídia (TV, revistas, outdoors) que divulga os benefícios do uso de produtos fermentados e probióticos. O estudo verificou uma diminuição dos sintomas da SII como a constipação crônica, a flatulência ( $p < 0.001$ ) e a dor abdominal, sugerindo a eficácia dos probióticos no equilíbrio da microbiota intestinal.

Fanigliulo e colaboradores<sup>43</sup>, em estudo monocêntrico, prospectivo e randomizado, propuseram a administração de rifaximim, antibiótico, para pacientes com SII em ambos os grupos, por um período de intervenção de 2 meses. E para apenas um grupo, além do medicamento foi administrado o probiótico com cepa de *Bifidobacterium longum* W11. O objetivo foi analisar o efeito do probiótico na redução dos sintomas gastrintestinais apresentados pelos pacientes portadores da SII: diarreia, constipação e alternância dos dois (Critérios de Roma). De acordo com a análise feita pelos próprios pacientes e também pelos médicos, os pacientes que estavam em terapia medicamentosa associada ao uso de probiótico tiveram redução mais significativa dos sintomas da síndrome ( $p = 0.000$ ). O aumento da colonização por *Bifidobacterium longum* W11, após o uso de rifaximin, que erradica o crescimento exagerado de bactérias indesejadas, diminui ainda mais significativamente os sintomas da SII, especialmente os relacionados ao funcionamento intestinal, como a frequência de evacuações e consistência das fezes, uma vez que a microbiota equilibrada normaliza o peristaltismo intestinal.

Em estudo randomizado, Nobaek et al<sup>8</sup> analisaram 60 pacientes com SII, com o objetivo de testar o uso de *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 na redução de formação de gases. O grupo teste recebeu uma dose de 400ml de um líquido contendo  $5 \times 10^7$  UFC/ml de *Lb. plantarum* e o grupo placebo recebeu um líquido semelhante em cor e odor, porém sem a cepa viva do probiótico, por 4 semanas. Os pacientes avaliaram os sintomas através de questionários, antes e após a intervenção. Os pacientes que fizeram o uso de *Lb. Plantarum* apresentaram esta bactéria em biópsia retal. Já os pacientes do grupo controle apresentaram aumento de *Enterococci*, contribuindo para um desbalanço da microbiota intestinal. Os sintomas de flatulência e dor abdominal foram reduzidos mais rapidamente no grupo teste. Após a intervenção o grupo teste apresentou melhor funcionamento intestinal que o grupo controle. Os resultados indicam que a administração de *Lb. Plantarum* com propriedades probióticas sabidas reduz a dor abdominal e a flatulência em pacientes com SII, uma vez que agem no balanço da microbiota colônica e na redução da produção de gases por parte desta.

Em concordância com o achado citado anteriormente, Niedzielin, Kordecki e Birkenfeld<sup>44</sup> realizaram um estudo randomizado, duplo cego, verificando a eficácia do *Lactobacillus plantarum* 299V em pacientes com SII. Pacientes foram divididos em dois grupos que receberam um líquido contendo a cepa de *Lb. Plantarum* ou placebo. Foram realizados exames clínicos e análise dos sintomas no início do estudo e após o período 4 semanas de intervenção. Todos os pacientes tratados com o probiótico apresentaram melhora na dor abdominal ( $p = 0.0012$ ) e a maioria deles (60%) apresentou normalização na frequência das evacuações e constipação, quando comparados com o grupo placebo (18%). Para os demais sintomas, houve uma melhora em 95% ( $p < 0.0001$ ) dos pacientes do grupo teste e apenas 15% no grupo placebo. Pode-se concluir que a cepa de *Lactobacillus plantarum* em dosagem adequada tem efeitos benéficos no tratamento dos sintomas da Síndrome do Intestino Irritável.

Kajander e colaboradores<sup>45</sup> conduziram um estudo randomizado, duplo cego, de 6 meses de intervenção, para avaliar o uso de probiótico; uma mistura de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *L. rhamnosus* Lc705, *Bifidobacterium breve* Bb99 e *Propionibacterium freud-enreichii* ssp. *Shermanii* JS ( $8-9 \times 10^9$  UFC/dia); no alívio de sintomas da SII: critérios de Roma I e II. Os pacientes receberam uma cápsula de probiótico ou uma cápsula

de placebo por dia. Os sintomas gastrointestinais eram analisados através de diários preenchidos pelos participantes. Os resultados encontrados no estudo ressaltam uma diminuição dos sintomas, apresentando significância na redução dos escores de sintomas totais ( $p = 0.015$ ). Foram analisadas a contagem de cápsulas remanescentes nas cartelas devolvidas e a presença de LGG nas fezes dos indivíduos tratados. Os achados foram mais significativos na redução de constipação do que diarreia. Este fato pode ser explicado pelo uso de *L. rhamnosus* Lc705 e *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *Shermanii* PJS na mistura do probiótico. Estudos revelam que estas duas cepas estão relacionadas diretamente com o alívio de sintomas da constipação<sup>46</sup>. Outros estudos também sugerem que a mistura utilizada neste estudo possui efeitos imunomoduladores mais efetivos que o uso de LGG isolada<sup>47</sup>. Os resultados encontrados devem ser levados em consideração, já que o tempo de estudo foi extenso, trazendo resultados importantes para a terapêutica da SII.

### Melhora dos sintomas e modulação da microbiota intestinal

Dando continuidade ao trabalho anterior, Kajander e colaboradores<sup>48</sup> fizeram um estudo paralelo, com o objetivo de avaliar os efeitos da mistura de probióticos na modulação da microbiota intestinal e os efeitos na atividade microbiana. Para tal, foram coletadas amostras das fezes dos participantes três vezes, durante o período de 6 meses do estudo e realizadas análises moleculares e bioquímicas. Como resultado destas análises, foram encontradas quantidades significativas das cepas vivas nas fezes dos participantes do grupo que fazia uso da mistura: LGG – 95%, Lc705 – 53%, Bb99 – 79% e PJS – 84% ( $p = 0.028$ ). Já no grupo que fazia uso de placebo as quantidades foram bastante reduzidas comparativamente: LGG – 24% e PSJ – 10%, os demais probióticos não foram encontrados. Não foi encontrado o grupo *Helicobacter-Flexispira-Wollinella* em nenhum dos pacientes do estudo, já *Clostridium difficile* foi encontrado em apenas um participante. A prevalência de *Fusobacterium* também foi baixa durante o estudo, mostrando que a microbiota intestinal dos participantes se manteve estável durante o período do estudo. Os níveis de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) nas fezes não sofreram alterações durante o período de acompanhamento, porém a atividade de  $\beta$ -glucuronidase diminuiu no grupo que fez uso da mistura de probióticos (em 67% dos pacientes). O estudo propõe que a mistura de probióticos é mais eficiente na modulação da mi-

crobiota intestinal que o uso de cepas isoladas. Os resultados encontrados para os níveis de SCFAs descartam a hipótese de estarem envolvidos na redução dos sintomas da SII, pois seus níveis não sofreram alterações<sup>49</sup>. Já a diminuição da atividade de  $\beta$ -glucuronidase pode trazer efeitos benéficos aos pacientes, uma vez que a enzima está envolvida na produção de compostos carcinogênicos<sup>50</sup>.

Em uma intervenção aberta, por um período de quatro semanas, Fan e colaboradores<sup>51</sup> estudaram a eficácia e segurança do uso de uma combinação de probióticos: cápsulas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Enterococcus*, contendo uma concentração de  $5 \times 10^7$  UFC/g de cada tipo de bactéria, no tratamento da SII. Amostras das fezes dos pacientes foram coletadas antes e depois do tratamento para análise da microbiota intestinal. O uso de probiótico contendo uma combinação de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Enterococcus* pode aumentar a taxa de *bifidobacterium* ( $p < 0.01$ ) e de *lactobacillus* ( $p < 0.05$ ) e diminuir as taxas de *bacteroides* ( $p < 0.05$ ) e *enterococci* ( $p < 0.01$ ), aliviando os sintomas da SII, como a dor abdominal, a distensão abdominal, a frequência, a consistência e a presença de muco nas fezes. O estudo sugere que a combinação de probiótico balanceia a microbiota intestinal, minimizando os sintomas da síndrome. E ainda, que os efeitos benéficos aumentam com o tempo do tratamento, sendo maiores com mais de 4 semanas de tratamento. Com duas semanas de tratamento, 56,8% dos pacientes apresentaram melhora dos sintomas gastrointestinais, enquanto que com quatro semanas a melhora atingiu 74,3% dos pacientes.

### Dose correta para a formulação do probiótico

O papel da cepa *Bifidobacterium infantis* 35624 foi analisado em mulheres, em um estudo randomizado, duplo cego, multicêntrico, placebo-controle, por Whorwell e colaboradores<sup>52</sup>. O trabalho teve como objetivo confirmar a eficiência do probiótico, além de determinar a dose correta para a formulação da cápsula a ser administrada no tratamento de mulheres portadoras de SII (Critérios de Roma II – diarreia, constipação, alternância das duas). As pacientes foram divididas em quatro grupos, recebendo terapêuticas distintas: o primeiro grupo recebeu a cepa de *B. infantis* 35624 na dose de  $1 \times 10^{10}$  UFC, o segundo na dose de  $1 \times 10^8$  UFC, o terceiro na dose de  $1 \times 10^6$  UFC e o quarto recebeu cápsulas de placebo, todos com ingestão de uma vez ao dia, por 4 semanas. Os resultados apresentados indicam que a dose de  $1 \times 10^8$  UFC teve maior eficiência na diminuição dos sintomas:

dor abdominal ( $p < 0.03$ ), distensão abdominal ( $p < 0.05$ ), flatulência ( $p < 0.04$ ), urgência em evacuar ( $p = 0.09$ ), evacuação incompleta ( $p < 0.04$ ), entre outros sintomas. As doses de  $1 \times 10^6$  UFC e  $1 \times 10^{10}$  UFC não apresentaram efeitos significativos na diminuição dos sintomas. O laboratório responsável pela formulação encontrou problemas para formular a dose mais alta da cepa, o que pode ter influenciado nos resultados encontrados. Sabe-se que os pacientes portadores da SII, podem desenvolver um desequilíbrio entre citocinas pré e pró-inflamatórias, gerando inflamação da mucosa intestinal e causando os sintomas já citados. Este estudo demonstra que a *B. infantis* 35624 na dosagem correta pode restabelecer o equilíbrio das citocinas, diminuindo a inflamação e contribuindo para o alívio dos sintomas<sup>53</sup>.

Segue abaixo, nas Tabelas 01, 02 e 03, um resumo dos resultados encontrados nos estudos analisados e citados anteriormente.

Tabela 01

Estudos que avaliaram a melhora dos sintomas gastrintestinais em portadores da SII.

Probióticos	Tipo de estudo	n	Resultados	Referências
Bifidobacterium animalis, S. thermophilus e L. bulgaricus (1,25 x 10 <sup>10</sup> e 1,2 x 10 <sup>9</sup> UFC/pote) Leite fermentado	Coorte, randomizado e duplo cego (6 semanas)	267	Melhora na qualidade de vida e dos sintomas de constipação.	Guyonnet et al.42
Bifidobacterium longum e rifaximin Suspensão granulosa	Monocêntrico, prospectivo e randomizado (2 meses)	70	Melhora da frequência de evacuações e consistência das fezes.	Fanigliulo et al.43
Lactobacillus plantarum (5 x 10 <sup>7</sup> UFC/ml) Líquido (400ml)	Randomizado (4 semanas)	60	Melhora da flatulência, dor abdominal e funcionamento intestinal.	Nobaek et al.8
Lactobacillus plantarum Suspensão líquida	Randomizado e duplo cego (4 semanas)	40	Melhora da dor abdominal, normalização da frequência de evacuações e da constipação.	Niedzielin, Kordecki & Birkenfeld44
Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium breve, e Propionibacterium freud-enreichii ssp. Shermanii JS (8-9 x 10 <sup>9</sup> UFC/dia) Cápsula	Randomizado e duplo cego (6 meses)	103	Melhora dos sintomas de constipação.	Kajander et al.45

Tabela 02

Estudos que avaliaram a modulação da microbiota intestinal em portadores da SII.

Probióticos	Tipo de estudo	n	Resultados	Referências
Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium breve, e Propionibacterium freud-enreichii ssp. Shermanii JS (8-9 x 10 <sup>9</sup> UFC/dia) Cápsula	Randomizado e duplo cego (6 meses)	55	Modulação da microbiota intestinal.	Kajander et al.48
Lactobacillus, Bifidobacterium e Enterococcus (5 x 10 <sup>7</sup> UFC/g) Cápsula	Intervenção aberta (4 semanas)	85	Melhora da dor abdominal, distensão abdominal, frequência e consistência das fezes e presença de muco nas fezes.	Fan et al.51

Tabela 03

Estudo que avaliou a dosagem mais eficaz do probiótico.

Probióticos	Tipo de estudo	n	Resultados	Referências
Bifidobacterium infantis (1 x 10 <sup>10</sup> UFC, 1 x 10 <sup>8</sup> UFC ou 1 x 10 <sup>6</sup> UFC/dia) Cápsula	Multicêntrico, randomizado e duplo cego (4 semanas)	362	Dosagem mais eficaz: 1 x 10 <sup>8</sup> UFC/dia. Melhora da dor abdominal, distensão abdominal, flatulência, urgência em evacuar e evacuação incompleta.	Whorwell et al.52

## DISCUSSÃO

Entre as pesquisas científicas analisadas, três observaram uma melhora dos sintomas de constipação, uma analisou especificamente a formação de gases, duas estudaram a modulação da microbiota intestinal através da análise fecal dos pacientes e, por fim, uma analisou qual dose de uma mesma cepa apresentou melhor eficácia no tratamento. Todas observaram melhora dos sintomas gastrintestinais quando os pacientes portadores da SII fizeram o uso de probióticos.

Sabe-se que os probióticos podem ser formulados a partir de diferentes cepas, em diferentes concentrações e com diferentes formas de administração, podendo seus efeitos ser dependentes destas variáveis. Nos estudos analisados, foi possível perceber que os principais resultados obtidos na melhora dos sintomas gastrintestinais, da resposta inflamatória e na qualidade de vida foram, em sua maioria, com o uso de probióticos em concentrações entre  $10^7$  e  $10^9$  UFC e os que utilizaram as cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e suas

variações. Deve-se atentar para o fato das cepas e quantidades utilizadas nos estudos serem bastante distintas entre si. Tal fato dificulta uma prescrição exata e correta dos probióticos, podendo seus efeitos não alcançar o objetivo inicial da terapêutica.

Em ação conjunta com os probióticos, vêm sendo utilizados os prebióticos. Estes são componentes alimentares não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro, por estimularem seletivamente a proliferação ou atividade de populações de bactérias desejáveis ao cólon, como é o caso dos frutooligosacarídeos (FOS). O efeito dos microorganismos probióticos e dos ingredientes prebióticos pode ser potencializado por meio de sua associação, dando origem aos alimentos funcionais simbióticos. Dessa forma, o papel direto dos probióticos, no sentido de propiciar, no campo da nutrição preventiva, uma microbiota intestinal saudável e equilibrada ao hospedeiro, é de extrema importância no tratamento de pacientes portadores da síndrome do intestino irritável<sup>5</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os efeitos dos probióticos na síndrome do intestino irritável não são ainda totalmente conhecidos, assim como a etiologia da doença. Os resultados dos estudos ainda são controversos, porém em sua maioria relatam a melhora dos sintomas. Levando em consideração a instabilidade e a heterogeneidade dos sintomas da SII, mais estudos randomizados, prospectivos e com amostragens e tempo de intervenção maiores devem ser realizados, com o objetivo de aclararem os efeitos benéficos dos probióticos no seu tratamento.

A SII parece ter etiologia multifatorial. É importante que, além do tratamento com probiótico, outras terapêuticas estejam associadas. Apesar da existência de poucos trabalhos na literatura que atestem incidência de reações alimentares adversas em pacientes com SII, ressalta-se que uma dieta adequada e balanceada, rica em fibras e livre de alimentos que possam exacerbar os sintomas gastrintestinais, ajuda no controle dos sintomas.

Parcela significativa dos pacientes responde favoravelmente a uma orientação profissional adequada, por meio de medidas clínicas dietéticas e comportamentais. É essencial lembrar a necessidade de uma equipe multidisciplinar no tratamento de pacientes portadores da SII. Pois, uma boa relação entre os profissionais (nutricionista, médico, psi-

ólogo) e os pacientes continua sendo a base do tratamento desta patologia.

## REFERÊNCIAS

1. Catapani WR. Conceitos atuais em síndrome do intestino irritável. *Arq Med ABC*. 2004;29(1): 19-21.
2. Passos MCF. Síndrome do Intestino Irritável – Ênfase ao tratamento. *J Bras Gastreterol*. 2006;6(1):12-18.
3. Food and agriculture organization of the United Nations. WHO-World Health Organization. Evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic and bacteria. Córdoba, 2001.
4. Puupponen RP, Aura AM, Oksanen KMC, Myllärinen P, Saarela M, Mattila TM, Potanen K. Development of functional ingredients for gut health. *Trends Food Sci Technol*. 2002;13:3-11.
5. Saad SMI. Probiótico e prebiótico: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2006;42(1):1-16.
6. Davidson PB. Tratamento da síndrome do intestino irritável: a influência da dieta e do uso de probióticos. São Paulo: Centro Valéria Paschoal de Educação - Universidade Ibirapuera; 2005.
7. Maxwell PR, Mendell MA, Kumar D. Irritable bowel syndrome. *Lancet*. 1997;350:1691-95.
8. Nobaek SMD, Johanssen ML, Molin G, Ahrné S, Jeppsson MDB. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Ame J of Gastroenterol*. 2000;95(5):1231-38.
9. Xu GM. Strengthen the study on etiology of irritable bowel syndrome. *Zhonghua Neike Zazhi*. 2003;42:73-74.
10. Watson B, Smith L. Gut solutions. Natural solutions to your digestive problems. 1st ed. Florida: Renew Life Press; 2003.
11. Soares RLS, Figueiredo HN, Maneschy CP, Rocha VRS, Santos JM. Correlation between symptoms of irritable bowel syndrome and the response to the food extract skin prick test. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004;95:1735-41.

12. Madden JAJ, Hunter JO. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics. *Bri J Nutr.* 2002;88 Suppl 1:67-72.
13. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J.* 1978;2(6138):653-4.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alimentos - Comissões tecnocientíficas de assessoramento em alimentos funcionais e novos alimentos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acessado em 26/ago/2007.
15. Isolauri E, Rautava S, Kalliomaki M. Food allergy in irritable bowel syndrome: news facts and old fallacies. *Gut.* 2004;53:1391-93.
16. Koop-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *J. Am. Diet. Assoc.* 2001;101:229-241.
17. Calder PC, Kews S. The immune system: a target for functional foods? *Br. J. Nutr.* 2002;88 Suppl 2: S165-76.
18. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora health and disease. *Lancet.* 2003;360:512-18.
19. Quigley EMM, Flourie B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19:166-72.
20. Lourens-Hattingh A, Viljoen BC. Yogurt as probiotic carrier food. *Int. Dairy J.* 2001;11:1-17.
21. Farnworth ER. Handbook of fermented functional foods. 2003; 113-144.
22. Quigley EMM, The use of probiotics in functional bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005; 34:533-45.
23. Zareie M, Johnson-Henry KC, Jury J, Yang PC, Ngan BY, McKay DM, et al. Probiotics prevent bacterial translocation and improve barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut.* 2006;55:1553-60.
24. Marteau P, Boutron-Ruault MC. Nutritional advantages of probiotics and prebiotics. *Br. J. Nutr.* 2002;87 Suppl 2:S153-57.
25. Sem S, Mullan MM, Prker TJ, Woolner JT, Tarry SA, Hunter JO. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2002;47(11):2615-20.
26. Charteris WP, Kelly PM, Morelli L, Collins JK. Ingredient selection criteria for probiotic microorganisms in functional dairy foods. *Int J Dairy Technol.* 1998;51(4):123-36.
27. Bielecka M, Biedrzycka E, Majkowska A. Selection of probiotics and prebiotics for synbiotics: a confirmation of their in vivo effectiveness. *Food Res Int.* 2002;35(2/3):125-31.
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alimentos com alegações de propriedades funcionais e ou de saúde, novos alimentos/ingredientes, substâncias bioativas e probióticos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acessado em 26/ago/2007.
29. Jelen P, Lutz S. Functional milk and dairy products. 1998; 357-381.
30. Niness KR. Inulin and oligofructose: what are they? *J Nutr.* 1999;129 Suppl 7:S1402-1406.
31. Robertfroid MB. Prebiotics: preferential substrates for specific germs? *Am J Clin Nutr.* 1999;129 Suppl 7:S1398-401.
32. Collins JK, Thornton G, Sullivan GO. Selection of probiotic strains for human applications. *Int Dairy J.* 1998;8:487-90.
33. Lee YK, Nomoto K, Salminen S, Gorboch SL. Handbook of probiotics New York: Wiley; 1999. p.211.
34. Saarela M, Mogensen G, Fonden R, Matto j, Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotech.* 2000;84:197-215.
35. Stanton C, Desmond C, Coakley M, Collins JK, Fitzgerald G, Ross RP. Challenges facing development of probiotic containing functional food. Boca Raton: CRC Press; 2003. p.27-58.
36. Stanton C, Gardiner G, Lynch PB, Collins JK, Fitzgerald G, Ross RP. Probiotic cheese. *Int Dairy J.* 1998;8:491-96.

37. Gardiner GE, Ross RP, Collins JK, Fitzgerald G, Stanton C. Development of a probiotic cheddar cheese containing human-derived *Lactobacillus paracasei* strains. *Appl Environ Microbiol.* 1998;64:2192-99.
38. Inghan, SC. Use of modified *Lactobacillus* selective medium and *Bifidobacterium* iodoacetate medium for differential enumeration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* spp. In powdered nutritional products. *J Food Prot.* 1999;62(1):77-80.
39. Davidson RH, Duncan SE, Hackney, CR, Eigel, WN, Boling JW. Probiotic culture survival and implications in fermented frozen yogurt characteristics. *J Dairy Sci.* 2000;83(4):666-73.
40. Oliveira MN, Sivieri K, Alegro JHA, Saad SMI. Aspectos tecnológicos de alimentos funcionais contendo probióticos. *Rer Bras Cienc Farm.* 2002;38(1):1-21.
41. Verdu EF, Collins SM. Irritable bowel syndrome. *Best Prac Res Clin Gastroent.* 2004;18(2):315-21.
42. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier CH, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomizes, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:475-86.
43. Fanigliulo L, Comparato G, Aragona G, Cavallaro L, Iori V, Maino M, et al. Role of gut microflora and probiotic effects in the irritable bowel syndrome. *Acta Biomed.* 2006;77:85-89.
44. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld, B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. 2001;13(10):1143-47.
45. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Farkkila M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:287-94.
46. Malinen E, Kinttila T, Kajander K. Analysis of fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:373-82.
47. Matto J, Maunuksela L, Kajander K. Composition and temporal stability of gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome – a longitudinal study in IBS and control subjects. *FEMS immunol Med Microbiol.* 2005;43:213-22.
48. Kajander K, Krogius-Kurikka L, Rinttila T, Karjalainen H, Palva A, Korpela R. Effects of multispecies probiotic supplementation on intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol ther.* 2007;26:463-73.
49. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:235-43.
50. McGarr SE, Ridlon JM, Hylemon PB. Diet, anaerobic bacterial metabolism and color cancer: a review of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:98-109.
51. Fan Y, Chen S, Yu Y, Si J, Liu B. A probiotic treatment containing *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* and *Enterococcus* improves IBS symptoms in an open label trial. *J Zhejiang Univ Science B.* 2006;7(12):987-91.
52. Whorwell PJ, Altringer L, Morel P, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J of Gastroenterol.* 2006:1581-90.
53. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptoms responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology.* 2005;128:541-51.