

EFICÁCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NA OBSTIPAÇÃO FUNCIONAL EM ADULTOS – UMA REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

EFFICACY OF PROBIOTIC SUPPLEMENTATION ON FUNCTIONAL CONSTIPATION – AN EVIDENCE-BASED REVIEW

Autores

Sara Guimarães Fernandes¹, Miguel Gouveia¹, Marta Pinheiro¹

RESUMO

Introdução: A obstipação funcional é uma perturbação intestinal funcional, em que predominam sintomas de dificuldade na defecação, dejeções pouco frequentes ou sensação de evacuação incompleta. Tem um impacto negativo na qualidade de vida e associa-se a elevados custos em saúde. A administração de probióticos tem sido recomendada para o alívio da obstipação funcional, apesar do seu efeito não estar bem estabelecido. O objetivo deste trabalho é rever a evidência existente sobre a eficácia dos probióticos na melhoria dos sintomas de obstipação funcional, frequência de dejeções ou qualidade de vida, em indivíduos adultos.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica com os termos *MeSH* “constipation” e “probiotics”. Foram incluídas revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC), estudos de *coorte* e caso-controlo e normas de orientação clínica, publicados entre janeiro de 2015 e janeiro de 2020, em português, inglês ou espanhol. Para a atribuição dos níveis de evidência (NE) e força de recomendação (FR) foi utilizada a *Strength of Recommendation Taxonomy*.

Resultados: Dos 158 artigos encontrados, cinco ECAC (NE 1-2) foram incluídos. Todos avaliaram os sintomas gastrointestinais, com três a sugerirem melhoria. A frequência de dejeções foi avaliada em quatro dos ECAC e três destes demonstraram benefício. Quatro ECAC avaliaram a qualidade de vida, tendo-se verificado melhoria em dois.

Discussão: Os estudos analisados não são consensuais nos efeitos da administração dos probióticos. Alguns dos resultados benéficos foram demonstrados apenas em análises *post hoc*. As metodologias utilizadas foram heterogéneas na população estudada, probiótico utilizado e sua formulação, tempo de administração e *outcomes* definidos. São necessários estudos de melhor qualidade, com metodologias homogéneas, para que se possa recomendar a sua prescrição na prática clínica.

Conclusão: A evidência encontrada não permite recomendar a favor ou contra a utilização de probióticos na obstipação funcional (FR B), apesar de algumas estirpes parecerem apresentar efeitos benéficos.

Palavras-chave: obstipação; probióticos

ABSTRACT

Introduction: Functional constipation is a functional intestinal disorder in which symptoms of difficult defecation, infrequent stools or incomplete evacuation predominate. It has a negative impact on quality of life and is associated with high healthcare costs. Probiotics have been recommended to improve functional constipation, although their action is not well established. Review the existing evidence of probiotic effectiveness in improving symptoms, stool frequency or quality of life in adults with functional constipation is the objective of this work.

Methods: Literature research was carried out with the *MeSH* terms constipation and probiotics. Systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials (RCT), cohort and case-control studies and clinical guidelines, published between January 2015 and January 2020, in Portuguese, English or Spanish were included. The *Strength of Recommendation Taxonomy* was used to attribute evidence levels (EL) and strength of recommendation (SR).

Results: A total of 158 articles was found and five RCT (EL 1 - 2) were included. Gastrointestinal symptoms were assessed in all RCT, with three suggesting improvement. Stool frequency was evaluated in four, three of which demonstrated benefit. Four RCT evaluated quality of life, with improvement in two of them.

Discussion: The trials are not consensual on the effects of probiotics. Some beneficial results have only been demonstrated in *post hoc* analyzes. The methodologies were heterogeneous in the studied populations, probiotic strains and formulations, duration of treatment and measured outcomes. Higher quality trials with homogenous methodologies are needed to make a recommendation on the use of probiotics in clinical practice.

Conclusion: The evidence found does not support a recommendation for or against probiotic use in functional constipation (SR B), although some strains appear to have beneficial effects.

Keywords: constipation; probiotics

1. Médico(a) Interno(a) de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Nova Via, ACeS Grande Porto VIII – Espinho/Gaia

INTRODUÇÃO

A obstipação funcional é uma perturbação intestinal funcional, em que predominam sintomas de dificuldade na defecação, dejeções pouco frequentes ou sensação de evacuação incompleta.¹ A sua etiologia parece ser multifatorial, sendo a disbiose, uma das possíveis causas.² Para uma definição padronizada do conceito de obstipação funcional foram desenvolvidos os critérios de Roma (Quadro I),³ no entanto estes são inconsistentemente utilizados na prática clínica.⁴

Nos adultos, estima-se que a obstipação funcional tenha uma prevalência média global de 14,0%, variando entre 1,9% a 40,1%, dependendo dos critérios utilizados.⁵ Tem um impacto negativo na qualidade de vida e associa-se a elevados custos em saúde.^{3,6,7}

A abordagem inicial desta patologia deve assentar na promoção de alterações do estilo de vida, nomeadamente dos hábitos alimentares.^{1,8} A terapêutica farmacológica inclui suplementos de fibras alimentares, como o *psyllium*, laxantes osmóticos, estimulantes, agentes secretores ou agonistas dos recetores serotoninérgicos 5-HT4.^{1,8} Contudo, cerca de metade dos doentes não se considera satisfeito com o tratamento, sobretudo pela sua eficácia limitada.⁸

Recentemente, a administração de probióticos tem sido proposta para o alívio da obstipação funcional. Vários mecanismos fisiológicos podem justificar a sua ação, nomeadamente a alteração da microflora gastrointestinal, a produção de metabolitos com interferência nas funções intestinais e a alteração do pH intestinal com melhoria do peristaltismo.^{9,10} No entanto, a eficácia da utilização de probióticos no tratamento desta patologia não está bem estabelecida.¹¹

O objetivo deste trabalho é rever a evidência

existente sobre a eficácia da administração de probióticos na melhoria dos sintomas de obstipação funcional, da frequência de dejeções ou da qualidade de vida, em adultos.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica no dia 15 de janeiro de 2020, nas bases de dados *Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase*, *Guidelines Finder*, *The Cochrane Library*, *DARE*, *Bandolier*, *Evidence Based Medicine Online* e *PubMed*, com os termos *MeSH* “constipation” e “probiotics”.

Foram incluídas revisões sistemáticas (RS), meta-análises (MA), ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC), estudos de *coorte* e caso-controlo e normas de orientação clínica (NOC), publicados entre janeiro de 2015 e janeiro de 2020, em português, inglês ou espanhol.

Os critérios utilizados para a seleção de artigos encontram-se discriminados no Quadro II.

Os artigos selecionados para leitura integral foram lidos pelos três autores e a atribuição dos níveis de evidência (NE) foi discutida e decidida unanimemente.

Para a classificação dos NE e atribuição da força de recomendação (FR) foi utilizada a *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Academy of Family Physicians*.¹²

RESULTADOS

Da pesquisa bibliográfica efetuada foram obtidos 158 artigos, dos quais cinco ECAC cumpriam os critérios de inclusão. O fluxograma da seleção dos artigos está representado na Figura 1. A descrição dos artigos selecionados está resumida no Quadro III.

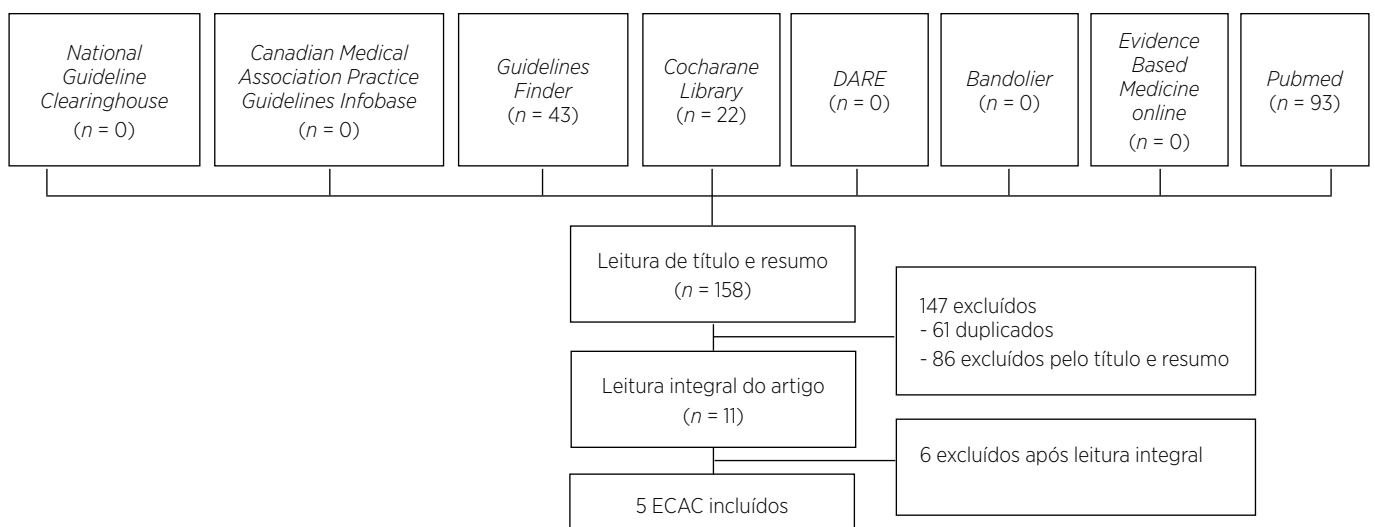


Figura 1. Fluxograma resumo do processo de seleção dos artigos encontrados.

Legenda: ECAC – ensaio clínico aleatorizado e controlado; MA – meta-análise, RS – revisão sistemática.

Quadro I. Critérios de Roma IV para obstipação funcional e síndrome do intestino irritável com componente predominante de obstipação.

Obstipação Funcional	<p>Presença de dois ou mais dos seguintes sintomas, nos últimos três meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • esforço defecatório;* • fezes duras;* • sensação de evacuação incompleta;* • sensação de obstrução anorectal;* • necessidade de manobras manuais para facilitar a evacuação;* • menos de três defeções por semana. <p>*em mais de 25% das defeções.</p> <p>Estes doentes não podem preencher os critérios para síndrome do intestino irritável. Apesar da dor abdominal poder estar presente, não é um sintoma predominante, ocorrendo em menos de um dia por semana.</p>
Síndrome do Intestino Irritável com componente predominante de obstipação	<p>Dor abdominal pelo menos um dia por semana, associada a pelo menos dois dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alteração da frequência de defeções (menor número); • alteração da consistência das fezes (fezes mais duras); • dor relacionada com a defecação. <p>Adicionalmente, estes doentes quando obstipados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25% das defeções com fezes de consistência entre 1 e 2** • < 25% das defeções com fezes de consistência 6 e 7** <p>** pela escala de <i>Bristol</i></p>

Quadro II. Critérios de seleção de artigos.

	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
População	Indivíduos adultos com obstipação funcional.	Idade pediátrica, gravidez, síndrome do intestino irritável, obstipação secundária a doença gastrointestinal, doença sistémica ou fármacos
Intervenção	Suplementação oral de probióticos.	Alimentos enriquecidos com probióticos (exemplo: iogurtes, leite...), simbióticos.
Comparação	Placebo; não tratamento.	
Outcome	Melhoria dos sintomas gastrointestinais, frequência de defeções ou qualidade de vida.	

O ECAC duplamente cego de *Eskesen et al.*¹³ publicado em 2015, teve como objetivo determinar se a suplementação com o probiótico *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 era superior ao placebo na melhoria da frequência de defeções e da sensação de bem-estar gastrointestinal (GI). Foram incluídos indivíduos entre os 18 e os 70 anos de idade, com uma média de duas a quatro defeções por semana e com sintomas GI intensos (medidos através de um

score composto, criado pelos autores). Os principais critérios de exclusão foram: antecedentes de doença GI, síndrome do intestino irritável (SII), cirurgia GI complicada ou patologia depressiva. Foram ainda excluídos os indivíduos que tinham utilizado, nas quatro semanas prévias à avaliação inicial: antibióticos ou algum tratamento direcionado a sintomas GI. O estudo incluiu 1248 indivíduos que foram aleatorizados em três grupos para receberem, diariamente, durante quatro semanas, uma cápsula com (A) 1 x 10⁹ unidades formadoras de colónias (UFC) de probiótico, (B) 10 x 10⁹ UFC de probiótico ou (C) placebo. Relativamente aos *outcomes* primários de frequência de defeções (média semanal acima do basal, pelo menos durante duas das quatro semanas de tratamento) e bem-estar GI não existiram diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos. No entanto, agrupando os indivíduos com suplementação com probiótico (grupos A e B) verificou-se uma média de defeções estatisticamente superior, durante as quatro semanas de tratamento ($p = 0,0065$) e uma melhoria da consistência das fezes na quarta semana de tratamento ($p = 0,046$), comparativamente ao grupo placebo. Os autores realizaram uma análise *post hoc*, em que redefiniram o *outcome* primário, relativo à frequência de defeções, como aumento da média de defeções em, pelo menos, uma defeção por semana. Verificaram um efeito estatisticamente significativo nos grupos A [*odds ratio* (OR) 1,61; intervalo de confiança (IC) 95%: 1,20-2,16; $p = 0,0014$] e B (OR 1,50; IC 95%: 1,15-1,96; $p = 0,0032$), comparativamente ao placebo, durante as quatro semanas de tratamento. Os autores concluíram que a suplementação com o probiótico *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 demonstrou um efeito benéfico consistente e clinicamente relevante na obstipação funcional (NE 2).

O ECAC duplamente cego de *Dimidi et al.*¹⁴ publicado em 2018, teve como objetivo determinar se a suplementação com *Bifidobacterium lactis* NCC2818 era superior ao placebo, na alteração do tempo de trânsito intestinal, sintomas GI e qualidade de vida, em doentes com obstipação crónica. Foram incluídos indivíduos entre os 18 e os 65 anos de idade, com uma frequência de três ou menos defeções por semana, pontuação entre um e quatro na escala de *Bristol*, cumprimento dos critérios de Roma III para obstipação funcional, pontuação entre 8 e 15 pontos (obstipação leve) no *Cleveland Clinic Constipation Score* (CCCS), índice de massa corporal (IMC) entre 18,5-29,9 kg/m² e, no caso de serem do género feminino, utilizarem contraceção efetiva. Os critérios

de exclusão foram indivíduos com doença crônica, antecedentes cirúrgicos ou fármacos com interferência na motilidade GI, assim como problemas anoréctais. Foram também excluídos indivíduos com utilização de antibiótico nas quatro semanas anteriores ao estudo, ingestão de fibras superior a 18 gramas por dia, pontuação superior a 11 no *Hospital Anxiety Depression Scale* (HADS) ou com abuso de

álcool, drogas ou de medicação. O estudo incluiu 75 indivíduos, que foram aleatorizados em dois grupos, para receberem, diariamente, durante quatro semanas, uma cápsula com (A) $1,5 \times 10^{10}$ UFC de probiótico ou (B) placebo. Os autores verificaram que o *Bifidobacterium lactis* NCC2818 não foi superior ao placebo na alteração do tempo de trânsito intestinal às duas ou às quatro semanas.

Quadro III. Descrição dos artigos selecionados.

Referência	População	Intervenção/Comparação	Resultados	NE
<i>Eskesen et al.</i> ¹³ 2015	Adultos 18-70A sintomas GI intensos (score composto) e com frequência de dejeções baixa (2-4/semana). (n = 1248)	Probiótico: <i>Bifidobacterium animalis</i> <i>subsp. lactis</i> , BB-12 DSM15954. Intervenção/grupos: (A) 1×10^9 UFC (n = 343) (B) 10×10^9 UFC (n = 452) (C) placebo (n = 453) Frequência de administração: uma cápsula/dia. Duração: quatro semanas.	<u>Sintomas GI</u> - Sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na alteração de: • Bem-estar GI (score composto)*; • Distensão e dor abdominal (escala de <i>Likert</i>); • Consistência das fezes (escala de <i>Bristol</i>): - Agrupando (A e B) existiu melhoria estatisticamente significativa, na quarta semana de tratamento ($p = 0,0046$) em relação ao placebo (análise <i>post hoc</i>). <u>Frequência de dejeções/tempo de trânsito intestinal</u> - Sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos na alteração da: • Frequência média de dejeções semanal acima do basal durante pelo menos 2/4 semanas ($p = 0,0712$)*; - Agrupando (A e B) existiu uma diferença estatisticamente significativa na média da frequência de dejeções, sendo superior ao placebo (análise <i>post hoc</i>). - Melhoria estatisticamente significativa no grupo (A) e (B), comparativamente ao grupo (C) na: - Frequência média de dejeções relativamente ao basal, em pelo menos um dia/semana durante pelo menos 2/4 semanas ($p = 0,0014$ e $0,0032$, respetivamente) (análise <i>post hoc</i>). <u>Qualidade de vida:</u> - Não avaliado.	2
<i>Dimidi et al.</i> ¹⁴ 2018	Adultos 18-65A, com obstipação funcional ligeira (CCCS, escala de <i>Bristol</i> , critérios Roma III), frequência de dejeções baixa (≤ 3 /semana) e IMC entre 18,5-29,9 kg/m ² (n = 75)	Probiótico: <i>Bifidobacterium</i> <i>lactis</i> NCC2818. Intervenção/grupos: (A) $1,5 \times 10^{10}$ UFC (n = 37) (B) Placebo (n = 38) Frequência de administração: uma saqueta/dia. Duração: quatro semanas.	<u>Sintomas GI</u> - Sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na alteração de: • PAC-SYM às 2 ($p = 0,474$) e às 4 semanas ($p = 0,780$); • CCCS às 2 ($p = 0,091$) e às 4 semanas ($p = 0,494$); • GCSS às 2 ($p = 0,768$) e às 4 semanas ($p = 0,952$); • Consistência das fezes (escala de <i>Bristol</i>) às 2 ($p = 0,848$) e às 4 semanas ($p = 0,936$). <u>Frequência de dejeções/ Tempo de trânsito intestinal</u> - Sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na alteração de: • Tempo de trânsito intestinal às 2 ($p = 0,863$) e às 4 semanas ($p = 0,103$)*; • Frequência de dejeções às 2 ($p = 0,836$) e às 4 semanas ($p = 0,831$). <u>Qualidade de vida</u> - Sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na alteração de: • PAC-QoL às 2 ($p = 0,836$) e 4 semanas ($p = 0,315$).	2
<i>Riezzo et al.</i> ² 2018	Adultos 19-65A com obstipação funcional (critérios de Roma III) e tempo de trânsito intestinal normal. (n = 56)	Probiótico: <i>Lactobacillus</i> <i>reuteri</i> DSM 17938. Intervenção/grupos: (A) 4×10^8 de UFC duas semanas seguido de 2×10^8 UFC durante 13 semanas (n = 28) (B) Placebo (n = 28) Frequência de administração: uma cápsula/dia. Duração: 15 semanas.	<u>Sintomas GI</u> - Melhoria estatisticamente significativa no grupo (A), comparativamente ao grupo (B), no: • <i>Constipa score</i> ($p < 0,0001$)*; • CCCS ($p = 0,0085$); • Sintomas de desconforto, dor e distensão abdominal ($p = 0,0177$); • Sensação de evacuação incompleta ($p = 0,0004$); • Medidas auxiliares da defecação ($p = 0,0067$). - Sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos: • Consistência das fezes (escala de <i>Bristol</i>) ($p > 0,05$). <u>Frequência de dejeções/ Tempo de trânsito intestinal</u> - Melhoria estatisticamente significativa no grupo (A): • Item "frequência de dejeções" do CCCS ($p = 0,0353$). <u>Qualidade de vida</u> - Melhoria estatisticamente significativa no grupo (A), comparativamente ao grupo (B): • PAC-QoL ($p = 0,0001$);	2

<p><i>Ibarra et al.</i>¹⁵ 2018</p>	<p>Adultos 18-70A com obstipação funcional (critérios de Roma III). (n = 228)</p>	<p>Probiótico: <i>Bifidobacterium animalis subsp lactis</i> HN019. Intervenção/grupos: (A) 1 x 10¹⁰ UFC (n = 76) (B) 1 x 10⁹ (n = 76) (C) Placebo (n = 76) Frequência de administração: uma cápsula/dia. Duração: quatro semanas.</p>	<p><u>Sintomas GI</u> - Sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos na alteração de: • BFI ($p > 0,05$) • PAC-SYM ($p > 0,05$) • Esforço defecatório • Sensação de evacuação incompleta • Dor abdominal • Distensão abdominal • Consistência das fezes (escala de <i>Bristol</i>) ($p > 0,05$). <u>Frequência de dejeções/ Tempo de trânsito intestinal</u> - Sem diferença estatisticamente significativa: • Tempo de trânsito intestinal ($p > 0,05$)*; • Frequência de dejeções ($p > 0,05$): - Analisando um subgrupo de indivíduos com frequência de dejeções ≤ 3/semana e suplementados com probiótico (grupo A e B), verificou-se uma melhoria significativa na frequência de dejeções comparativamente ao placebo ($p = 0,01$) (análise <i>post hoc</i>). <u>Qualidade de vida</u> - Sem diferença estatisticamente significativa no PAC-QoL ($p > 0,05$).</p>	1
<p><i>Kommers et al.</i>¹⁶ 2019</p>	<p>Mulheres 20-40A com obstipação funcional (critérios de Roma III). (n = 63)</p>	<p>Probióticos: <i>Bifidobacterium lactis</i>, <i>Bifidobacterium bifidum</i>; <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus casei</i>, <i>Lactococcus lactis</i>. Intervenção/grupos: (A) 10⁹ UFC de cada estirpe de probiótico (n = 32) (B) Placebo (n = 31) Frequência: uma saqueta/dia. Duração: 15 dias.</p>	<p><u>Sintomas GI</u> - Apenas avaliação integrada no PAC-QoL. <u>Frequência de dejeções/ Tempo de trânsito intestinal</u> - Não avaliados. <u>Qualidade de vida</u> - Melhoria estatisticamente significativa no grupo (A), comparativamente ao grupo (B), na qualidade de vida ($p < 0,01$) e satisfação ($p < 0,01$) de acordo com o PAQ-QoL*.</p>	2

Legenda: A – anos; BFI – *Bowel Function Index*; CCCS – *Cleveland Constipation Clinic Score* (anteriormente designado *Constipation Scoring System* – CSS); *Constipation Score* – score que inclui resultado do CCCS e do PAC-QoL *Quality of Life*; ECAC – Ensaio clínico aleatorizado e controlado; GCSS – *Global Constipation Symptom Score*; NE – Nível de evidência; PAC-SYM – *Patient Assessment of Constipation Symptoms*; PAQ-QoL – *Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire*; UFC – unidades formadoras de colônias. **Outcome(s)* primário(s) de cada estudo.

Também não existiram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nos sintomas GI, avaliados utilizando os questionários *Patient Assessment of Constipation Symptoms* (PAC-SYM), CCCS e *Global Constipation Symptom Score* (GCSS) e escala de *Bristol* para a consistência das fezes. Não se verificou melhoria da qualidade de vida, avaliada pelo *Patient Assessment of Constipation Quality of Life* (PAC-QoL). Os autores concluíram que a suplementação com o *Bifidobacterium lactis* NCC2818 não foi eficaz no tratamento da obstipação crônica ligeira (NE 2).

O ECAC duplamente cego de *Riezzo et al.*² publicado em 2018, teve como objetivo investigar os efeitos da administração prolongada de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (LR DSM 17938) nos sintomas GI e qualidade de vida de indivíduos com obstipação funcional. Foram incluídos indivíduos entre os 19 e 65 anos de idade, que preenchiam os critérios de Roma III para obstipação funcional, com tempo de trânsito intestinal normal. Os critérios de exclusão foram: gravidez, obstipação orgânica, cirurgia GI *major*, doenças GI metabólicas, hematológicas ou

tiroideias, distúrbios anorrectais e do pavimento pélvico ou história familiar de neoplasia ou de doença inflamatória intestinal. Foram também excluídos indivíduos com ingestão de probióticos ou prebióticos nas duas semanas prévias ao início do estudo ou com viagem recente para países com doença parasitária endêmica. O estudo incluiu 56 indivíduos que foram aleatorizados em dois grupos, para receberem, diariamente, durante 15 semanas, uma cápsula com (A) 4 x 10⁸ UFC de probiótico nas duas semanas iniciais, seguidos de 2 x 10⁸ UFC de probiótico nas 13 semanas seguintes ou (B) placebo. A frequência de dejeções foi avaliada através do item correspondente do CCCS, verificando-se, no grupo tratado com probiótico, uma melhoria estatisticamente significativa em relação ao início do estudo [mediana de 1,0 (0,0-3,0) para 0,0 (0,0-3,0); $p = 0,0353$], enquanto que no grupo placebo não houve diferença. Observou-se no grupo tratado com probiótico uma melhoria estatisticamente significativa comparativamente ao placebo, no final do tratamento, nos sintomas GI avaliados pelo CCCS [mediana 14,0 (4,0-29,0) no grupo A vs 20,0 (11,0-28,0) no grupo B; $p = 0,0085$] e pelo

Constipaq score [mediana 31,0 (6,0-86,0) no grupo A vs 59,0 (30,0-89,0) no grupo B; IC 95%: -25,89 a -8,60; $p < 0,0001$], um CCCS modificado que inclui a avaliação da qualidade de vida. Tendo em consideração cada item individual do CCCS, o efeito benéfico do probiótico, comparativamente ao placebo, foi evidente nos sintomas de desconforto, dor e distensão abdominal [mediana 2,0 (0,0-4,0) no grupo A vs 3,0 (0,0-4,0) no grupo B; $p = 0,0177$], sensação de evacuação incompleta [mediana 2,0 (0,0-4,0) no grupo A vs 3,0 (1,0-4,0) no grupo B; $p = 0,004$] e ajudas na defecação [mediana 0,0 (0,0-2,0) no grupo A vs 1,0 (0,0-3,0) no grupo B; $p = 0,0067$]. Não se observou uma alteração significativa na consistência das fezes, pela escala de *Bristol*, entre os dois grupos de tratamento. Relativamente à qualidade de vida verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa no grupo probiótico, comparativamente ao placebo, avaliada pelo PAC-QoL [mediana 19,0 (2,0-63,0) no grupo A vs 38,0 (9,0-65,0) no grupo B; $p = 0,0001$]. Pontuações mais baixas no CCCS, no *Constipaq score* e no PAQ-QoL traduzem melhoria nos itens avaliados. Os autores concluíram que a suplementação com o LR DSM 17938 teve um efeito benéfico na qualidade de vida e em vários sintomas de obstipação, exceto na consistência das fezes (NE 2).

O ECAC duplamente cego de *Ibarra et al.*¹⁵ publicado em 2018, teve como objetivo avaliar o efeito da suplementação com *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* HN019 no tempo de trânsito intestinal, sintomas GI e qualidade de vida de indivíduos com obstipação funcional. Foram incluídos indivíduos entre os 18 e os 70 anos de idade, com diagnóstico de obstipação funcional pelos critérios de Roma III e com IMC entre 18,5 e 34,9 kg/m², inclusive. Os critérios de exclusão foram gravidez, amamentação, doença GI, sistêmica ou antecedentes de cirurgia abdominal com impacto na função intestinal, distúrbios alimentares, antecedentes de abuso de álcool, drogas ou medicação, alterações *major* na dieta, na prática de exercício físico ou contraindicações para consumo de laticínios. Foram também excluídos os indivíduos que utilizaram esteróides, fármacos ou suplementos dietéticos obstipantes, prebióticos, probióticos, leite fermentado ou iogurte, previamente ao início do estudo. O estudo incluiu 228 indivíduos, que foram aleatorizados em três grupos, para receberem, diariamente, durante 28 dias uma cápsula com (A) 1×10^{10} UFC de probiótico, (B) 1×10^9 UFC de probiótico ou (C) placebo. Os autores verificaram que o probiótico não foi superior ao placebo na alteração do tempo de trânsito intestinal ou nos sintomas GI.

Foi realizada uma análise *post hoc* a 65 participantes com uma frequência de dejeções igual ou inferior a três por semana. Esta demonstrou que, agrupando os indivíduos suplementados com probiótico (grupo A e B), houve uma melhoria significativa na frequência de dejeções comparativamente ao placebo (diferença entre médias: 0,224; IC 95%: 0,051-0,397; $p = 0,01$). No entanto, essa diferença não se verificou na análise de cada dose de probiótico individualmente. Por outro lado, observou-se uma diminuição do grau de esforço defecatório no grupo A em comparação com o placebo, na última semana de tratamento (diferença entre médias: 0,641; IC 95%: -1,200 a -0,082; $p = 0,02$). Relativamente à qualidade de vida não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, avaliada pelo PAC-QoL. Os autores concluíram que apesar de não se terem verificado diferenças entre os grupos após a intervenção na análise primária, o *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* HN019 foi bem tolerado e melhorou a frequência de dejeções nos indivíduos com baixa frequência (NE 1).

O ECAC duplamente cego de *Kommers et al.*¹⁶ publicado em 2019, teve como objetivo determinar se a suplementação com um probiótico composto por múltiplas estirpes [*Bifidobacterium lactis* (BL-04), *Bifidobacterium bifidum* (Bb-06), *Lactobacillus acidophilus* (La-14), *Lactobacillus casei* (Lc-11) e *Lactococcus Lactis* (LL-23)] conduzia a uma melhoria da qualidade de vida em mulheres com obstipação funcional, comparativamente ao placebo. Foram incluídas mulheres universitárias entre os 20 e os 40 anos de idade, que cumpriam os critérios de Roma III. Os critérios de exclusão foram gravidez, patologias como hipertensão, diabetes, doenças oncológicas ou utilização de laxantes ou antibióticos, imediatamente antes ou durante o estudo. O estudo incluiu 63 mulheres, que foram aleatorizadas em dois grupos, para receberem, diariamente, durante 15 dias uma saqueta com (A) 1×10^9 UFC de cada estirpe de probiótico ou (B) placebo. Foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na qualidade de vida no grupo tratado com probiótico comparativamente ao grupo placebo, avaliada pela diminuição da pontuação do PAC-QoL ($-0,97 \pm 0,65$ vs $-0,27 \pm 0,48$; $p = 0,001$). Observou-se uma superioridade para o grupo suplementado com probiótico nas questões relacionadas com as preocupações ($-1,18 \pm 0,75$ vs $-0,02 \pm 0,53$; $p < 0,001$) e nas relacionadas com a satisfação com o tratamento ($-1,10 \pm 0,69$ vs $-0,53 \pm 0,66$; $p < 0,001$). Para a suplementação com probiótico o número necessário tratar para evitar um agravamento da qualidade de vida foi de sete e para

satisfação com o tratamento foi de um. Os autores concluíram que a suplementação com este probiótico teve um impacto positivo na qualidade de vida de mulheres universitárias com obstipação funcional (NE 2).

DISCUSSÃO

Quatro dos cinco ECAC (NE 1-2) incluídos nesta revisão sugerem um possível benefício da administração de probióticos na obstipação funcional, enquanto um dos ECAC (NE 2) não demonstrou qualquer benefício.

Relativamente aos sintomas GI, o ECAC de *Riezzo et al.*² demonstrou um benefício do probiótico através da melhoria do *Constipaq score*, que era o *outcome* primário, assim como do CCCS. No caso do *Constipaq score*, a diferença na mediana da pontuação entre probiótico e placebo foi considerável (28 pontos), sugerindo uma melhoria sintomática clinicamente relevante. Os ECAC de *Eskesen et al.*¹³ e de *Kommers et al.*¹⁶ também demonstraram um potencial benefício, embora no primeiro isso se tenha verificado apenas na comparação dos dois grupos de intervenção agrupados (A e B) com o placebo, e no segundo o benefício tenha sido extrapolado pela melhoria do PAC-QoL, que inclui questões sobre sintomas, o que diminui a força desses resultados. Os restantes ECAC não demonstraram benefício. Em relação à consistência das fezes, apenas o ECAC de *Eskesen et al.*¹³ observou um possível efeito positivo, mas somente na avaliação agrupada (A e B).

Quanto à frequência de dejeções o ECAC de *Riezzo et al.*² demonstrou um potencial benefício, observado pela melhoria de um item do CCCS (“C – frequência de dejeções”), em que o grupo probiótico passou de uma mediana de 1 (apenas 2 dejeções por semana) para uma mediana de 0 (mais de 2 dejeções por semana), alteração que pode traduzir um impacto clínico importante. Os ECAC de *Eskesen et al.*¹³ e *Ibarra et al.*¹⁵ também sugeriram um potencial benefício na frequência de dejeções, mas apenas em análises *post hoc*, em que foi alterado o *outcome* primário (*Eskesen et al.*¹³) ou avaliado um subgrupo de indivíduos (*Ibarra et al.*¹⁵), o que limita a interpretação dos resultados, uma vez que derivaram de análises não previstas no protocolo inicial dos estudos. O ECAC de *Dimidi et al.*¹⁴ não encontrou diferenças estatisticamente significativas.

Por fim, a qualidade de vida foi avaliada em todos os ECAC pelo PAC-QoL, exceto no ECAC de *Eskesen et al.*¹³ em que não foi item de avaliação. Os ECAC

de *Riezzo et al.*² e de *Kommers et al.*¹⁶ demonstraram benefício da suplementação com probiótico, enquanto que os de *Dimidi et al.*¹⁴ e *Ibarra et al.*¹⁵ não encontraram diferenças estatisticamente significativas relativamente ao placebo.

Os ECAC incluídos nesta revisão apresentaram metodologias heterogêneas, onde se destacam as diferenças nos indivíduos incluídos, no tamanho amostral, no probiótico utilizado, na sua formulação e no tempo de administração. Os *outcomes* definidos e a sua medição foram outra diferença importante. De referir, ainda, que alguns dos resultados benéficos dos probióticos foram demonstrados apenas em análises não previstas no início dos estudos (*post hoc* e *pooled analysis*), pelo que devem ser interpretados com cautela. Estes factos não permitem uma comparação direta e dificultam o agrupamento de dados e a extrapolação de conclusões.

São necessários estudos de melhor qualidade, direcionados a cada estirpe, com metodologias mais homogêneas, para que se possam obter conclusões mais robustas sobre a eficácia da suplementação de probióticos na obstipação funcional.

CONCLUSÃO

A evidência encontrada não permite recomendar a favor ou contra a utilização de probióticos na obstipação funcional (FR B), apesar de algumas estirpes parecerem apresentar efeitos benéficos.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393-1407.
- 2- Riezzo G, Orlando A, D'Attoma B, Linsalata M, Martulli M, Russo F. Randomised double blind placebo controlled trial on Lactobacillus reuteri DSM 17938: improvement in symptoms and bowel habit in functional constipation. *Benef Microbes*. 2018;9(1):51-60.
- 3- Aziz I, Whitehead WE, Palsos OS, Törnblom H, Simrén M. An approach to the diagnosis and management of Rome IV functional disorders of chronic constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(1):39-46.
- 4- Jung HK. Rome III Criteria for functional gastrointestinal disorders: Is there a need for a better definition? *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(3):211-2.
- 5- Soares NC, Ford AC. Prevalence of , and Risk Factors for , Chronic Idiopathic Constipation in the Community : Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9):1582-91.
- 6- Nellesen D, Yee K, Chawla A, Lewis BE, Carson RT. A systematic review of the economic and humanistic burden of illness in irritable bowel syndrome and chronic constipation. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(9):755-64.
- 7- Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. Systematic review: Impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(9):938-49.
- 8- Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: A survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(5):599-608.
- 9- Quigley E. Bacteria: A New Player in Gastrointestinal Motility Disorders—Infections, Bacterial Overgrowth, and Probiotics. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36(3):735-48.
- 10- Khalif I, Quigley E, Konovitch E, Maximova I. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis*. 2005;37(11):838-49.

- 11- Miller LE, Ouwehand AC, Ibarra A. Effects of probiotic-containing products on stool frequency and intestinal transit in constipated adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(6):629-39.
- 12- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, *et al.* Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A Patient-Centered Approach to Grading Evidence in the Medical Literature. *J Am Board Fam Med.* 2004;17(1):59-67.
- 13- Eskesen D, Jespersen L, Michelsen B, Whorwell PJ, Müller-Lissner S, Morberg CM. Effect of the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12[®], on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Br J Nutr.* 2015;114(10):1638-46.
- 14- Dimidi E, Zdanaviciene A, Christodoulides S, Taheri S, Louis P, Duncan PI, *et al.* Randomised clinical trial: *Bifidobacterium lactis* NCC2818 probiotic vs placebo, and impact on gut transit time, symptoms, and gut microbiology in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(3):251-64.
- 15- Ibarra A, Latreille-Barbier M, Donazzolo Y, Pelletier X, Ouwehand AC. Effects of 28-day *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 supplementation on colonic transit time and gastrointestinal symptoms in adults with functional constipation: A double-blind, randomized, placebo-controlled, and dose-ranging trial. *Gut Microbes.* 2018;9(3):236-51.
- 16- Kommers MJ, Silva Rodrigues RA, Miyajima F, Zavala Zavala AA, Ultramari VRLM, Fett WCR, *et al.* Effects of Probiotic Use on Quality of Life and Physical Activity in Constipated Female University Students: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *J Altern Complement Med.* 2019;25(12):1163-71.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não existirem conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

Sara Pinho Guimarães Fernandes
sara.guimaraesfernandes@gmail.com

RECEBIDO: 10 de junho de 2020 | ACEITE: 28 de setembro de 2020