O PAPEL DA RIFAXIMINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL EM ADULTOS

THE ROLE OF RIFAXIMIN IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME TREATMENT IN ADULTS

Autores:
Ana Domingues[1], Patrícia Azevedo[1], Luís Pinheiro[2]

RESUMO

Introdução: A síndrome do intestino irritável (SII) é uma das doenças crónicas mais comuns do trato gastrointestinal inferior e ocorre mais frequentemente em jovens, sendo a sua abordagem terapêutica um desafio para os médicos de família. O diagnóstico da SII é baseado nos critérios de Roma IV. Devido à falta de terapêuticas seguras e eficazes, têm sido realizados estudos com base no envolvimento bacteriano na SII, demonstrando que os antibióticos podem ser um tratamento eficaz no controlo sintomático. Nesta revisão, pretende-se estudar o papel da rifaximina no controlo de sintomas de SII em adultos, em comparação com outras terapêuticas ou placebo.
Métodos: Pesquisa de revisões sistemáticas, meta-análises (MA), ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC) e normas de orientação clínica (NOC), publicadas nos últimos 10 anos, nas principais bases de dados de medicina baseada na evidência, utilizando os termos MeSH "rifaximin" e "irritable bowel syndrome". A escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT), da *American Academy of Family Physicians*, foi utilizada para classificar o nível de evidência e atribuir a força de recomendação.
Resultados: Foram obtidas 140 publicações, das quais 132 foram excluídas (pelo título, resumo ou após leitura completa, e sete por conterem os mesmos ensaios), tendo sido incluídos oito artigos: quatro ECAC (Nível de Evidência 1/2), duas NOC (Nível de evidência 2) e duas MA (Nível de evidência 1). Todas as referências incluídas foram favoráveis à utilização da rifaximina na SII.
Discussão: Foi identificada uma eficácia moderada da rifaximina na redução dos sintomas na SII com predominância de diarreia, sem efeitos adversos significativos. Relativamente à SII com padrão de obstipação, os dados não são conclusivos.
Conclusão: A rifaximina constitui uma opção terapêutica segura no tratamento da SII com padrão de diarreia, sendo a sua utilização recomendada pelos autores (força de recomendação A).

Palavras-chave: rifaximina; síndrome do intestino irritável

ABSTRACT

Introduction: Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common chronic diseases of the lower gastrointestinal tract and occurs more frequently in young people, and its therapeutic approach is a challenge for family doctors. The diagnosis of IBS is based on the Roma IV criteria. Due to the lack of safe and effective therapies, studies have been carried out based on bacterial involvement in IBS, demonstrating that antibiotics can be an effective treatment for symptomatic control. In this review, we intend to study the role of rifaximin in symptomatic control of IBS in adults compared to other therapies or placebo.
Methods: Research of systematic reviews, meta-analyzes (MA), randomized controlled trials (RCT) and clinical guidelines, published in the last 10 years, in the main evidence-based medicine databases, using the MeSH terms "rifaximin" and "irritable bowel syndrome." The Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) scale, from the American Academy of Family Physicians, was used to classify the level of evidence and assign the strength of recommendation.
Results: 140 publications were obtained, of which 132 were excluded (by title, abstract or after complete reading, and seven because they contain the same studies), eight articles were included: four RCT (level of evidence 1/2), two guidelines (level of evidence 2) and two MA (level of evidence 1). All references included were favorable to the use of rifaximin in IBS.
Discussion: Moderate efficacy of rifaximin has been identified in reducing symptoms in IBS with a predominance of diarrhea, without significant adverse effects. Regarding the IBS with constipation pattern, the data are not conclusive.
Conclusion: Rifaximin is a safe therapeutic option in the treatment of IBS with a pattern of diarrhea, and its use is recommended by the authors (strength of recommendation A).

Keywords: rifaximin; irritable bowel syndrome

---

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral Familiar, USF Hygeia, ACES Tâmega III - Vale do Sousa Norte
2. Assistente Graduado em Medicina Geral Familiar, USF Hygeia, ACES Tâmega III - Vale do Sousa Norte

INTRODUÇÃO

A síndrome do intestino irritável (SII) é uma das doenças crónicas mais comuns do trato gastrointestinal inferior e ocorre com maior frequência em pessoas mais jovens.[1,2] A sua prevalência mundial foi estimada em 2020 em 11,2% (varia entre 1,1% - 45,0%).[3] Esta condição manifesta-se por dor ou desconforto abdominal associado a uma alteração na forma ou frequência das fezes, na ausência de alterações estruturais, inflamatórias ou bioquímicas.[2,4] A SII pode ser clinicamente subdividida em SII com obstipação (SII-O), definido como mais de 25% das dejeções com fezes duras, e SII com diarreia (SII-D), quando mais que 25% das fezes são aquosas.[5] O diagnóstico de SII é atualmente baseado nos critérios de Roma IV (Figura 1).[6] Nesta revisão utilizam-se os critérios de Roma III (por serem os utilizados nos artigos selecionados) que incluem dor ou desconforto abdominal, pelo menos três dias por mês, nos últimos três meses, que alivia com a evacuação, associado a alterações na frequência das evacuações ou na forma das fezes (Figura 2).[4]

Paciente tem dor abdominal recorrente (superior ou igual a um dia por semana, em média, nos últimos 3 meses), com início há pelo menos 6 meses.
A dor abdominal está associada a, pelo menos, dois dos seguintes sintomas: - dor relacionada à defecação; - mudança na frequência das fezes; - mudança na forma (aparência) das fezes.
O paciente não possui nenhum dos seguintes sinais de alerta: - idade superior ou igual a 50 anos, nenhuma triagem prévia positiva para cancro do cólon e presença de sintomas; - mudanças recentes no trânsito intestinal; - evidência de sangramento gastrointestinal oculto (melena ou hematoquézia); - dor noturna ou à passagem das fezes; - perda de peso involuntária; - história familiar de cancro coloretal ou doença inflamatória intestinal; - massa abdominal palpável ou linfadenopatia; - evidência de anemia ferripriva em análises de sangue; - pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva.

Figura 1. Tabela com os Critérios de Roma IV para síndrome do intestino irritável.

1	Esforço para evacuar em, pelo menos, 25% do tempo.
2	Fezes endurecidas ou fragmentadas em, pelo menos, 25% do tempo.
3	Sensação de evacuação incompleta em, pelo menos, 25% do tempo.
4	Sensação de bloqueio anorretal em, pelo menos, 25% do tempo.
5	Uso de manobras manuais para facilitar, pelo menos, 25% das evacuações.
6	Menos de 3 evacuações por semana.

Figura 2. Tabela com os Critérios de Roma III para síndrome do intestino irritável.

A causa da SII permanece desconhecida, uma vez que não há um mecanismo único que explique a variedade de sintomas nos diferentes fenótipos da doença.[5,7] Existem, no entanto, alguns fatores envolvidos nesta patologia: dieta, fatores psicológicos (*stress*, *coping*, depressão comórbida, ansiedade e somatização), alterações na motilidade intestinal, hipersensibilidade visceral, processamento diferencial do sistema nervoso central de sinais aferentes do intestino e respostas imunes após a infeção.[5] A microbiota também desempenha um papel importante nesta doença, uma vez que estes pacientes apresentam alterações na microbiota intestinal quando comparados com indivíduos saudáveis.[8,9]

Os sintomas da SII têm um impacto significativo na qualidade de vida do indivíduo, uma vez que se associam a ansiedade social e *stress* e a sua abordagem terapêutica constitui um desafio para os médicos de família, que apresentam um contacto de maior proximidade com estes doentes.[4]

Devido à associação da SII com a peristalse intestinal, alguns medicamentos que medeiam os níveis de serotonina no trato gastrointestinal foram estudados e tiveram sucesso na melhoria dos sintomas da doença. No entanto, estes medicamentos apresentam efeitos adversos graves, como colite isquémica e obstipação.[4] Devido à falta de tratamentos seguros e eficazes para SII, foram realizados estudos com base no envolvimento bacteriano da SII, tendo demonstrado que os antibióticos são um tratamento eficaz para os sintomas da doença.[4] No entanto, concluiu-se que o antibiótico ideal seria aquele que apresentasse baixa absorção sistémica, boa eficácia e efeitos colaterais mínimos para controlar o sobrecrescimento bacteriano, como a rifaximina.[4] A rifaximina é um antibiótico seletivo do trato gastrointestinal que apresentou eficácia em pacientes com SII e está associado a um baixo risco de resistência bacteriana.[10,11]

Nesta revisão, pretendemos estudar a eficácia da rifaximina no tratamento de pacientes adultos com SII, em comparação com outras terapêuticas ou placebo.

MÉTODOS

Foi realizada pesquisa de revisões sistemáticas, meta-análises (MA), ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC) e normas de orientação clínica (NOC), publicados entre maio de 2011 e maio de 2021, escritos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, nas principais bases de dados de medicina baseada na evidência: MEDLINE, *Canadian Medical Association Practice Guidelines InfoBase, National*

Guideline Clearinghouse, National Institute for Heatlh and Care Excellence, CochraneLibrary e *British Medical Journal*.[12] Foram utilizados os termos *MeSH*: "rifaximin" e "irritable bowel syndrome". Os critérios de inclusão foram: adultos com diagnóstico de SII, cuja intervenção seria a terapêutica com rifaximina, em comparação com outras opções terapêuticas ou placebo. O objetivo seria avaliar a melhoria dos sintomas associados à SII e redução das exacerbações. Foram excluídos artigos que não cumprissem os critérios de inclusão ou duplicados. A seleção dos artigos por título e resumo foi dividida entre todos os autores, bem como sua leitura na íntegra para a decisão de inclusão.

Foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician* para avaliação dos estudos e atribuição dos níveis de evidência (NE) e forças de recomendação.[13] A avaliação final da qualidade e do nível de evidência dos artigos incluídos foi discutida e decidida unanimemente entre todos os autores.

RESULTADOS

Da pesquisa efetuada, obtiveram-se 140 publicações, 83 foram excluídas pelo título, 37 pelo resumo e 28 após leitura na íntegra, totalizando 15 artigos elegíveis. Destes, foram incluídas oito referências: duas MA, duas NOC e quatro ECAC. Este processo de seleção dos estudos incluídos está representado na Figura 3.

A caracterização dos estudos selecionados e a descrição dos seus principais resultados encontra-se, adiante, sob a forma de texto e, resumidamente, sob a forma de quadro (Quadro I - III). No quadro IV estão descritos os artigos incluídos nas meta-análises, excetuando os artigos já contemplados no Quadro III.

Com exceção de *Pimentel et al.*,[14] em 2011, que utilizou os critérios prévios (Roma II), todos os ECAC selecionados utilizaram os critérios de Roma III para selecionar os participantes.

O ECAC duplamente cego de *Lembo et al.*,[15] publicado em 2020, teve como objetivo descrever o ensaio *Targeted Nonsystemic Antibiotic Rifaximin Gut-selective Evaluation of Treatmento for IBS-D 3* (TARGET 3) - ID: NCT00269412, no qual 2579 adultos com SII-D receberam tratamento com 550 mg de rifaximina três vezes por dia durante duas semanas, seguido de quatro semanas de vigilância da resposta em termos de dor abdominal e consistência das fezes. Os doentes que responderam à terapêutica inicial foram acompanhados durante um total de 18 semanas, sendo que os que tinham recorrência de sintomas recebiam aleatoriamente e de forma cega novo curso de 550 mg de rifaximina três vezes por dia ou placebo durante duas semanas, após período de observação intermédio. Dos 2438 pacientes avaliados, 1384 (56,8%) responderam ao primeiro tratamento com rifaximina (melhoria superior a 30% do

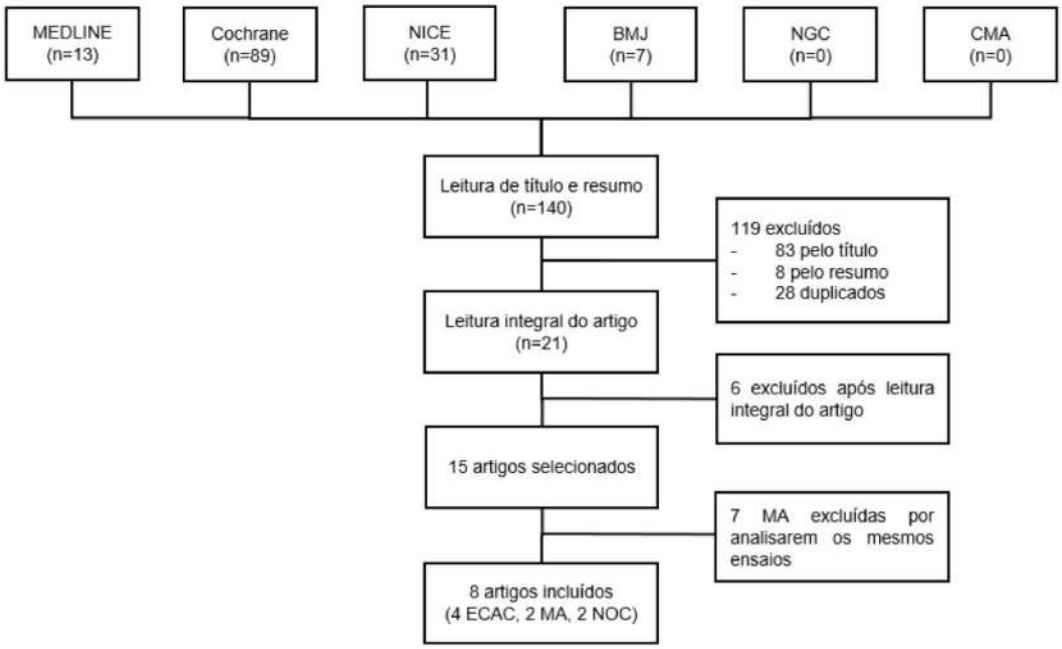

Figura 3. Fluxograma da seleção dos artigos a incluir nesta revisão baseada na evidência.
Legenda: BMJ – *British Medical Journal*; CMA - *Canadian Medical Association Practice Guidelines InfoBase*; ECAC – ensaio clínico aleatorizado e controlado; MA - meta-análise; NGC - *National Guideline Clearinghouse*; NICE – *National Institute for Heatlh and Care Excellence*; NOC – norma de orientação clínica

basal na dor abdominal semanal por mais que duas semanas, com resultados semelhantes após o primeiro ciclo de tratamento duplamente cego (53,9% *vs.* 44,4% com placebo, $p = 0,02$) e após o segundo ciclo de tratamento duplamente cego (52,9% *vs.* 44,7% respetivamente, $p = 0,047$). Uma percentagem significativamente alta de pacientes teve alívio da dor abdominal com rifaximina por mais que 50% das 18 semanas de seguimento (47,9% [138/288] *vs.* 35,9% [97/270], $p = 0,004$). Os eventos adversos mais comumente relatados ocorreram com frequência semelhante em ambos os grupos. Em pacientes com sintomas recorrentes de SII-D, o tratamento repetido com rifaximina foi eficaz e bem tolerado, pelo que os autores concluíram que o tratamento com rifaximina pelo período de duas semanas demonstrou um efeito benéfico consistente e clinicamente relevante nos pacientes com SII-D (NE 1).

Segundo *Bhagyalekshmi et al.*,[4] em 2018, que estudou a eficácia de um ciclo de 14 dias de rifaximina em doentes com SII sem padrão obstipante, este tratamento mostra-se benéfico nesta patologia. Neste ECAC aleatorizado e controlado, foram recrutados pacientes que cumpriam os critérios de Roma III em dois anos, sendo aleatorizados para receber tratamento com rifaximina 400 mg três vezes por dia ($n = 75$) ou placebo ($n = 74$) durante duas semanas. Nos 149 pacientes incluídos, a proporção de alívio dos sintomas foi significativamente maior no braço de pacientes tratados com rifaximina (68,0%) comparativamente ao placebo (39,1%), mantendo-se por uma semana. Ao final das duas semanas, houve alívio da distensão abdominal, da dor e dos sintomas gerais em ambos os grupos, apesar de os efeitos serem superiores com a rifaximina, não tendo sido relatados efeitos adversos significativos. Os autores consideram que este estudo comprova a melhoria de sintomas associados ao SII com o tratamento com rifaximina, apesar de incluir uma população pequena e um curto período de estudo, pelo que se atribuiu NE 2.

Di Stefano et al.[16] avaliou, em 2011, 24 adultos com SII-O com distensão abdominal severa quanto à produção de gás intestinal após teste com lactulose e medição com barómetro reto-sigmoide, de forma a estudar a condição cólica basal e após fermentação bacteriana. Os pacientes foram aleatória e cegamente tratados com 400 mg de rifaximina duas vezes por dia ($n = 12$) ou placebo ($n = 12$) durante sete dias.

A rifaximina induziu uma melhoria da severidade dos sintomas, apenas nos pacientes com cólon normosensível. Com este estudo, coloca-se a hipótese de a distensão abdominal ser provocada por má absorção de hidratos de carbono a nível do cólon e, consequentemente, a modificação da flora através de tratamentos com antibióticos representa uma estratégia efetiva. Os resultados favorecem a administração de rifaximina, sendo possível concluir que a sua administração modifica a flora cólica, com importantes consequências em termos do seu metabolismo. A estratégia de tratamento para a distensão, deve, portanto, ser decidida, principalmente com base no padrão de sensibilidade visceral. Para os autores, este estudo apresenta uma modesta eficácia da rifaximina, numa pequena população, mostrando, no entanto, vantagem na utilização deste fármaco na SII-O (NE 2).

O ECAC duplamente cego de *Pimentel et al.*,[16] publicado em 2011, teve como objetivo descrever os ensaios *Targeted Nonsystemic Antibiotic Rifaximin Gut-selective Evaluation of Treatment for IBS-D 1 and 2* (TARGET 1 e 2) - ID: NCT00731679 e NCT00724126. Dos 1260 adultos com SII-D incluídos, (623 no TARGET 1 e 637 no TARGET 2), 625 receberam tratamento com 550 mg de rifaximina três vezes por dia durante duas semanas, e 635 receberam tratamento com placebo, de forma aleatorizada, seguido de dez semanas de vigilância da resposta. O alívio adequado dos sintomas globais de SII durante as primeiras quatro semanas após o tratamento foi significativamente maior no grupo da rifaximina (40,8% *vs.* 31,2%, $p = 0,01$ TARGET 1; 40,6% *vs.* 32,2%, $p = 0,03$ TARGET 2; 40,7% *vs.* 31,7%, $p < 0,001$, nos dois estudos combinados). Da mesma forma, os pacientes do grupo rifaximina tiveram alívio adequado da distensão abdominal (39,5% *vs.* 28,7%, $p = 0,005$ TARGET 1; 41,0% *vs.* 31,9%, $p = 0,02$ TARGET 2; 40,2% *vs.* 30,3%, $p < 0,001$, nos dois estudos combinados). As taxas de eventos adversos foram baixas e semelhantes entre os grupos. Dos pacientes com SII sem obstipação, o tratamento com rifaximina durante duas semanas demonstrou alívio dos sintomas de distensão abdominal, dor abdominal e consistência das fezes, pelo que os autores consideram existir um efeito benéfico demonstrado nestes pacientes (NE 1).

Quadro I. Descrição resumida dos artigos incluídos – meta-análises.

Referência	Resultados/Conclusão	NE
Ford, 2018[17]	5 ECAC (*n* = 1805 adultos com SII sem obstipação – Roma III) Eficácia modesta da rifaximina na melhoria dos sintomas em SII sem obstipação. Mais eficaz do que o placebo para sintomas globais e distensão abdominal.	1
Schoenfeld, 2014[18]	2 ECAC (*n* = 1940 adultos com SII sem obstipação – Roma II) A rifaximina parece ser segura e bem tolerada no tratamento de SII sem obstipação - sem risco aumentado de infeções e sem diferenças substanciais em quaisquer eventos adversos *vs.* placebo.	1

Legenda: NE – nível de evidência; SII – síndrome do intestino irritável.

Quadro II. Descrição resumida dos artigos incluídos – normas de orientação clínica.

Referência	Resultados/Conclusão	NE
FACG*, 2021[19]	ACG recomenda o uso de rifaximina para tratar os sintomas globais de SII-D (recomendação forte; qualidade moderada de evidência).	A/2
AGA**, 2014[16]	AGA sugere o uso de rifaximina em pacientes com SII-D (recomendação condicional; evidência de qualidade moderada).	B/2

Legenda: *ACG - *American College of Gastroenterology*; **AGA - *American Gastroenterological Association*; FR – força de recomendação; n – número; NE – nível de evidência; SII-D – síndrome do intestino irritável padrão diarreia.

Quadro III. Descrição resumida dos artigos incluídos – ensaios clínicos aleatorizados e controlados.

Referência	População	Intervenção	Resultados/Conclusões	NE
Lembo, 2020[15]	2579 adultos com SII-D (Roma III)	Intervenção 1: 550 mg de rifaximina 3 vezes/dia (*n* = 2579). Fase de tratamento: 2 semanas. Fase de observação: 18 semanas (*n* = 1074 cumpriram critério para continuar durante esta fase). Durante a fase de obser-vação, 382 (35,6%) não recidivaram e 692 (64,4%) recidivaram; destes 636 foram submetidos à intervenção 2. Intervenção 2: 550 mg de rifaximina 3 vezes/dia (*n* = 328). Controlo: placebo (*n* = 308). Fase de tratamento: 2 semanas. *Follow-up*: 4 semanas.	Resposta superior com rifaximina para a melhoria da dor abdominal (50,6% *vs* 42,2%; *p* = 0,018). Prevenção de recorrências, resposta duradoura e menor urgência de evacuação também foram superiores com rifaximina. Os eventos adversos mais comumente relatados ocorreram com frequência semelhante em ambos os grupos. Em pacientes com sintomas recorrentes de SII-D, o tratamento repetido com rifaximina foi eficaz e bem tolerado.	1
Bhagyalek-shmi, 2018[4]	149 adultos com SII (Roma III)	Intervenção: 400 mg rifaximina 3 vezes/dia (*n* = 75) Controlo: placebo (*n* = 74) Fase de tratamento: 14 dias *Follow-up:* 1 semana	O alívio dos sintomas da SII foi signi-ficativamente maior com rifaximina (68,0% *vs.* 39,1%). No final da fase de tratamento, ambos os grupos apresentaram melhoria significativa na pontuação de distensão abdominal ($p < 0,002$), dor ($p < 0,001$), que continuou por mais 1 semana. Sem efeitos adversos significativos.	2
Di Stefano, 2011[16]	24 adultos com SII-O (Roma III)	Intervenção: 400 mg rifaximina 2 vezes/dia (*n* = 12) Controlo: placebo (*n* = 12) Fase de tratamento: 7 dias *Follow-up:* 4 semanas	A rifaximina induziu uma melhoria da gravidade dos sintomas. Os efeitos sobre a distensão abdominal foram superiores em pacientes com cólon normosensível. A estratégia de tratamento para a distensão deve ser decidida com base no padrão de sensibilidade visceral.	2
Pimentel, 2011[14]	1260 adultos com SII sem obstipação (Roma II) 623 TARGET 1 637 TARGET 2	Intervenção: rifaximina 550 mg 3 vezes/dia (*n* = 625) Controlo: placebo (*n* = 635) Fase de tratamento: 2 semanas *Follow-up:* 10 semanas	Alívio dos sintomas globais durante as primeiras 4 semanas após tratamento foi significativamente maior no grupo da rifaximina (40,8% *vs.* 31,2%, *p* = 0,01 TARGET 1; 40,6% *vs.* 32,2%, *p* = 0,03 TARGET 2; 40,7% *vs.* 31,7%, *p* < 0,001, nos estudos combinados). Maior alívio da distensão abdominal com rifaximina (39,5% *vs.* 28,7%, *p* = 0,005, TARGET 1; 41,0% *vs.* 31,9%, *p* = 0,02 TARGET 2; 40,2% *vs.* 30,3%, *p* < 0,001, nos dois estudos combinados). Eventos adversos foram escassos e semelhantes entre os grupos.	1

Legenda: n – número; NE – nível de evidência; SII – síndrome do intestino irritável; SII-D – síndrome do intestino irritável padrão diarreia; SII-O – síndrome do intestino irritável padrão obstipação.

Quadro IV. Descrição resumida dos artigos incluídos nas meta-análises.

Referência	População	Intervenção	Resultados/Conclusões	NE
Sharara, 2006[21]	126 adultos com SII (Roma II)	Intervenção: 400 mg de rifaximina 2 vezes/dia (n = 63) Controlo: placebo (n = 61) Fase de tratamento: 10 dias *Follow-up:* 10 dias	Alívio global dos sintomas com rifaximina *vs.* placebo (41,3% *vs.* 22,9%, p = 0,03). Resposta favorável à rifaximina (40,5% *vs.* 18,2%; p = 0,04) e persistente (27,0% *vs.* 9,1%; p = 0,05). Não foi descrito nenhum evento adverso. A rifaximina é um tratamento seguro e eficaz para distensão abdominal e flatulência, em pacientes com SII.	2
Pimentel, 2006[1]	87 adultos com SII (Roma I)	Intervenção: 400 mg de rifaximina 3 vezes/dia (n = 43) Controlo: placebo (n = 44) Fase de tratamento: 10 dias *Follow-up:* 10 semanas	A rifaximina melhora os sintomas da SII durante 10 dias após a descontinuação da terapêutica e os efeitos adversos foram raros e semelhantes entre os grupos.	2
Lembo, 2008[22]	388 adultos com SII-D (Roma II)	Intervenção: 550 mg de rifaximina 2 vezes/dia (n = 191) Controlo: placebo (n = 197) Fase de tratamento: 14 dias (rifaximina/placebo) + 2 semanas de placebo *Follow-up:* 12 semanas (pacientes que tiveram alívio adequado na semana 4)	Alívio superior dos sintomas com a rifaximina (52,0% *vs.* 44,0%, p = 0,03). Os perfis de segurança foram semelhantes entre os grupos. Este estudo apoia o importante papel da rifaximina no tratamento de pacientes com SII-D.	1

Legenda: n – número; NE – Nível de Evidência; SII – síndrome do intestino irritável; SII-D – síndrome do intestino irritável padrão diarreia.

DISCUSSÃO

A SII é uma doença muito heterogénea com vários mecanismos e diferentes sintomas que tem um grande impacto na qualidade de vida do indivíduo; estes sintomas levam a uma maior procura de recursos de saúde e a redução da produtividade do trabalho, pelo que o seu tratamento adequado é fundamental.[4,7]

À luz da evidência atual, a rifaximina afeta a flora intestinal, alterando a resposta imunitária do hospedeiro, e, seja qual for o mecanismo interveniente, os efeitos a longo prazo sugerem que afeta a causa subjacente da SII, com alteração da microbiota.[14]

Em todos os estudos, a rifaximina (1200-1650 mg/dia por duas semanas) mostrou maior eficácia do que o placebo no tratamento dos sintomas globais e alívio da distensão abdominal em pacientes sem SII-O (NE 1), e o alívio permaneceu por, pelo menos, quatro semanas.[15,18] A maioria dos estudos existentes são com pacientes com padrão diarreia, uma vez que estes têm maior probabilidade de etiologia infeciosa.[4] Em pacientes com SII-O, os dados são escassos, mas, de acordo com *Di Stefano et al.*,[16] a rifaximina parece melhorar a gravidade dos sintomas.

Embora o ganho terapêutico modesto tenha sido semelhante ao obtido por outras terapias atualmente disponíveis para SII, a rifaximina parece ser segura e bem tolerada (NE 1).[17,18] Portanto, os autores recomendam o uso de rifaximina em pacientes com SII-D com sintomas recorrentes (força da recomendação A), embora outras opções terapêuticas disponíveis não devam ser descontinuadas.[19]

A evidência existente sobre a eficácia da rifaximina é limitada ao número de estudos existentes. Mais ensaios serão necessários para estudar o seu efeito em pacientes com SII-O e a sua eficácia a longo prazo.

CONCLUSÃO

A SII é uma doença multifatorial e com um fenótipo clínico muito variado.[7] A evidência encontrada é limitada ao número de estudos existentes, mas favorece o uso da rifaximina em doentes com SII, particularmente naqueles com predominância de diarreia, com uma força da recomendação A.[4,15,18]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, et al. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006; 145:557-63.

2- Ford AC, Talley NJ. Irritable bowel syndrome: clinical review. BMJ. 2012; 345: e5836.

3- Oka P, Parr H, Barberio B, et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020.

4- Bhagyalekshmi N, Ramesh M, Prathibha VK, et al. Effect of non-absorbable antibiotic, rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: A single-center randomized controlled study. Natl J Physiol Pharm Pharmacol. 2018.

5- Halland M, Saito YA. Irritable bowel syndrome: new and emerging treatments. BMJ. 2015; 350: h1622.

6- Aziz I, Whitehead WE, Palsson OS, et al. An approach to the diagnosis and management of Rome IV functional disorders of chronic constipation. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;14(1):39–46.

7- Thompson JR. Is irritable bowel syndrome an infectious disease? World J Gastroenterol. 2016; 22(4): 1331-34.

8- Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2016; 151:1113–21.

9- Tocia C, Dumitru IM, Alexandrescu L, et al. Does rifaximin offer any promise in Crohn's disease in remission and concurrent irritable bowel syndrome-like symptoms? Medicine. 2021; 100:1e24059.

10- Jin Y, Ren X, Li G, et al. Beneficial effects of Rifaximin in post-infectious irritable bowel syndrome mouse model beyond gut microbiota. J Gastroenterol Hepatol. 2018; 33: 443–52.
11- Pimentel M, Cash BD, Lembo A et al. Repeat Rifaximin for Irritable Bowel Syndrome: No Clinically Significant Changes in Stool Microbial Antibiotic Sensitivity. Dig Dis Sci. 2017; 62:2455–63.
12- Braga R, Melo M. Como fazer uma Revisão Baseada na Evidência. Rev Port Clin Geral. 2009; 25:660-6.
13- Ebell, MH, Siwek J, Weiss BD, 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.
14- Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. N Engl J Med. 2011; 364:22–32.
15- Lembo A, Rao SSC, Heimanson Z, et al. Abdominal Pain Response to Rifaximin in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. Clin Transl Gastroenterol. 2020; 11:e00144.
16- Di Stefano M, Tana P, Mengoli C. Colonic hypersensitivity is a major determinant of the efficacy of bloating treatment in constipation-predominant irritable bowel syndrome. Intern Emerg Med. 2011; 6:403–41.
17- Ford AC, Harris LA, Lacy BE, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2018.
18- Schoenfeld P, Pimentel M, Chang L, et al. Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. Aliment Pharmacol Ther. 2014.
19- Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. Clinical Guidelines. Am J Gastroenterol. 2021; 116:17–44.
20- Weinberg DS, Smalley W, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2014; 147:1146–48.
21- Sharara AI, Aoun E, Abdul-Baki H, et al. A randomized double-blind placebO-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. Am J Gastroenterol. 2006; 101:326-33.
22- Lembo A, Zakko SF, Ferreira NL, et al. Rifaximin for the treatment of diarrhea-associated irritable bowel syndrome: short term treatment leading to long term sustained response. Gastroenterology. 2008; 134:A545.

CONFLITOS DE INTERESSE:
Os autores declaram não haver conflitos de interesse que possam ser impedimento à publicação deste artigo.

CORRESPONDÊNCIA:
Ana Isabel Vieira Domingues
aivdomingues@arsnorte.min-saude.pt

Patrícia Azevedo
pcazevedo@arsnorte.min-saude.pt

RECEBIDO: 28 de maio de 2021 | ACEITE: 15 de outubro de 2021