

Prebióticos e probióticos na saúde e no tratamento de doenças intestinais: uma revisão integrativa

Prebiotics and probiotics in health and treatment of gut diseases: an integrative review

Prebióticos y probióticos en salud y en el tratamiento de enfermedades intestinales: una revisión integrativa

Recebido: 05/10/2020 | Revisado: 07/10/2020 | Aceito: 10/10/2020 | Publicado: 12/10/2020

Chayane Gomes Marques

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6212-6691>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: chayane.gomes@uece.br

Edna Milene Ribeiro Maia da Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3749-2515>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: ednamrmc@gmail.com

Valéria Mendes Bezerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7619-7565>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: valeria.mendes@aluno.uece.br

Joana Talita Galdino Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0382-6513>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: joanatalita5@gmail.com

Sandra Machado Lira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9711-2919>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: sandra_liram@yahoo.com.br

Marcelo Oliveira Holanda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7302-1123>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: marceloh.nutri@gmail.com

José Ytalo Gomes da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8697-1718>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: ytalogomes93@gmail.com

Natália do Vale Canabrava

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4841-8989>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: canabravanatalia@gmail.com

Bruno Bezerra da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-201X>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: brunoxbezerra@gmail.com

Maria Izabel Florindo Guedes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4569-8663>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: florinfg@uol.com.br

Resumo

Objetivo: realizar uma revisão integrativa sobre a função dos prebióticos e probióticos na manutenção da saúde, bem como suas aplicações no tratamento da constipação idiopática crônica (CIC), da síndrome do intestino irritável (SII) e da doença inflamatória intestinal (DII). Metodologia: trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cuja busca dos estudos foi realizada nas bases de dados Cochrane e PubMed, com análise de trabalhos publicados nos últimos dez anos (2010-2020) escritos em inglês. Resultados: O uso de probióticos na CIC e SII mostrou efeitos benéficos na redução dos sintomas dessas doenças, modificação na microbiota e melhora na qualidade de vida dos pacientes. Na CIC, a inulina foi o prebiótico com mais efeitos positivos na sintomatologia da doença. Na DII, o uso de prebióticos e probióticos mostrou efeitos benéficos discretamente maiores para a RCU do que para a DC. Conclusão: Prebióticos e probióticos podem trazer tanto benefícios preventivos quanto terapêuticos à saúde intestinal, com ações diretas e indiretas na microbiota, imunidade e processos metabólicos do hospedeiro. A utilização desses compostos e microrganismos nas doenças estudadas demonstram resultados promitentes, principalmente, no campo dos probióticos. A partir da análise dos ensaios clínicos, as cepas promissoras no tratamento da DII foram *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus faecium* (DC e RCU) e *Clostridium*

butyricum (RCU). No entanto, salientamos a necessidade de estudos mais homogêneos no tratamento da DC com probióticos e prebióticos e o uso de prebióticos na SII.

Palavras-chave: Probióticos; Prebióticos; Saúde; Doenças intestinais; Constipação; Doença de Crohn; Retocolite ulcerativa; Síndrome do intestino irritável.

Abstract

Objective: to carry out an integrative review on the role of prebiotics and probiotics in maintaining health, as well as their applications in the treatment of chronic idiopathic constipation (CIC), irritable bowel syndrome (IBS) and inflammatory bowel disease (IBD). **Methodology:** this is an integrative literature review, whose search for studies was carried out in the Cochrane and PubMed databases, with analysis of studies published in the last ten years (2010-2020) written in English. **Results:** The use of probiotics in CIC and IBS has shown beneficial effects in reducing the symptoms of these diseases, modifying the microbiota and improving the quality of life of patients. In CIC, inulin was the prebiotic with the most positive effects on the symptoms of the disease. In IBD, the use of prebiotics and probiotics showed slightly greater beneficial effects for UC than for CD. **Conclusion:** Prebiotics and probiotics can bring both preventive and therapeutic benefits to intestinal health, with direct and indirect actions on the microbiota, immunity and metabolic processes of the host. The use of these compounds and microorganisms in the studied diseases show promising results, mainly in the field of probiotics. From the analysis of clinical trials, the promising strains in the treatment of IBD were *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus faecium* (DC and RCU) and *Clostridium butyricum* (RCU). However, we emphasize the need for more homogeneous studies in the treatment of CD with probiotics and prebiotics and the use of prebiotics in IBS.

Keywords: Probiotics; Prebiotics; Health; Intestinal diseases; Constipation; Crohn's disease; Ulcerative colitis; Irritable bowel syndrome.

Resumen

Objetivo: realizar una revisión integradora sobre el papel de los prebióticos y probióticos en el mantenimiento de la salud, así como sus aplicaciones en el tratamiento del estreñimiento idiopático crónico (CIC), síndrome del intestino irritable (SII) y enfermedad inflamatoria intestinal (EII). **Metodología:** se trata de una revisión integradora, cuya búsqueda de estudios se realizó en las bases de datos Cochrane y PubMed, con análisis de estudios publicados en los últimos diez años (2010-2020) escritos en inglés. **Resultados:** El uso de probióticos en

CIC e SII ha mostrado efectos beneficiosos en la reducción de los síntomas de estas enfermedades, modificando la microbiota y mejorando la calidad de vida de los pacientes. En CIC, la inulina fue el prebiótico con más efectos positivos sobre los síntomas de la enfermedad. En la EII, el uso de prebióticos y probióticos mostró efectos beneficiosos ligeramente mayores para la CU que para la EC. Conclusión: Los prebióticos y probióticos pueden aportar beneficios tanto preventivos como terapéuticos a la salud intestinal, con acciones directas e indirectas sobre la microbiota, la inmunidad y los procesos metabólicos del huésped. El uso de estos compuestos y microorganismos en las enfermedades estudiadas muestra resultados prometedores, principalmente en el campo de los probióticos. Las cepas prometedoras en el tratamiento de la EII fueron *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus faecium* (EC y CU) y *Clostridium butyricum* (CU). Sin embargo, destacamos la necesidad de estudios más homogéneos en el tratamiento de la EC con probióticos y prebióticos y el uso de prebióticos en el SII.

Palabras clave: Probióticos; Prebióticos; Salud; Enfermedades intestinales; Frío; Enfermedad de Crohn; Colitis ulcerosa; Síndrome del intestino irritable.

1. Introdução

O trato gastrointestinal humano hospeda uma grande densidade e variedade de microrganismos que juntos formam um complexo ecossistema microbiano, cuja interação com o hospedeiro é crucial no processo saúde-doença (Milani *et al.*, 2016). Com os avanços nas pesquisas metagenômicas, nos últimos dez anos, sabe-se atualmente que trilhões de microrganismos colonizam o corpo humano, sendo o intestino o local que concentra maior quantidade com, aproximadamente, 0,20kg de biomassa microbiana (Sender *et al.*, 2016).

A microbiota intestinal é essencialmente composta por cinco filos: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobactéria*, *Proteobactéria* e *Fusobactéria* (Rajilic-Stojanovic *et al.*, 2007). No entanto, há sucessivas variações nessa composição ao longo da vida, causadas por fatores fisiológicos, ambientais e de estilo de vida. Por exemplo, na infância, a microbiota é menos diversa, mas sofre mudanças constantes; na vida adulta, ela parece ser mais estável e composta, sobretudo, por *Firmicutes* e *Bacteroidetes*; já na senescência, a diversidade e densidade microbiana diminui consideravelmente (Yatsunenکو *et al.*, 2012).

Entre os fatores ambientais e de estilo de vida, o padrão alimentar ocidental, caracterizado pelo elevado consumo de gorduras saturadas, ômega-6, carne vermelha, açúcar refinado e baixo consumo de frutas e verduras, por exemplo, é um tema que tem sido muito

discutido e postulado no desenvolvimento de doenças crônicas de base inflamatória, tais como a doença inflamatória intestinal (Marion-Letellier *et al.*, 2016) e doenças alérgicas, como a dermatite atópica (Bustamante *et al.*, 2020).

Um dos argumentos que sustenta essa discussão é que a alimentação é a fonte primária de energia e nutrientes para a microbiota intestinal, de modo que mudanças no padrão alimentar do hospedeiro resultam em alterações rápidas na estrutura populacional microbiana (McKenney & Pamer, 2015), bem como na interação com o hospedeiro (Marion-Letellier *et al.*, 2016).

A inserção de alimentos prebióticos ou a suplementação de prebióticos e probióticos na alimentação, tem sido apontada como estratégias que repercutem beneficemente em muitas condições de saúde (Jayasimhan *et al.*, 2013; Nath *et al.*, 2018; Oh *et al.*, 2019; Brosseau *et al.*, 2019), tendo em vista o elevado potencial que esses compostos possuem em modular a microbiota intestinal (Chung *et al.*, 2016; Gomes & Maynard, 2020). Entretanto, é crucial definir o perfil das espécies bacterianas que têm maior probabilidade de responder a uma determinada manipulação dietética, uma vez que mesmo espécies intimamente relacionadas dentro da microbiota humana possuem preferências distintas por substratos, e essa estratégia pode incluir microrganismos prejudiciais e benéficos, bem como espécies cujos efeitos no hospedeiro são desconhecidos (Chung *et al.*, 2016).

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre a função dos prebióticos e probióticos na manutenção da saúde, bem como suas aplicações no tratamento da constipação idiopática crônica (CIC), da síndrome do intestino irritável (SII) e da doença inflamatória intestinal (DII).

2. Metodologia

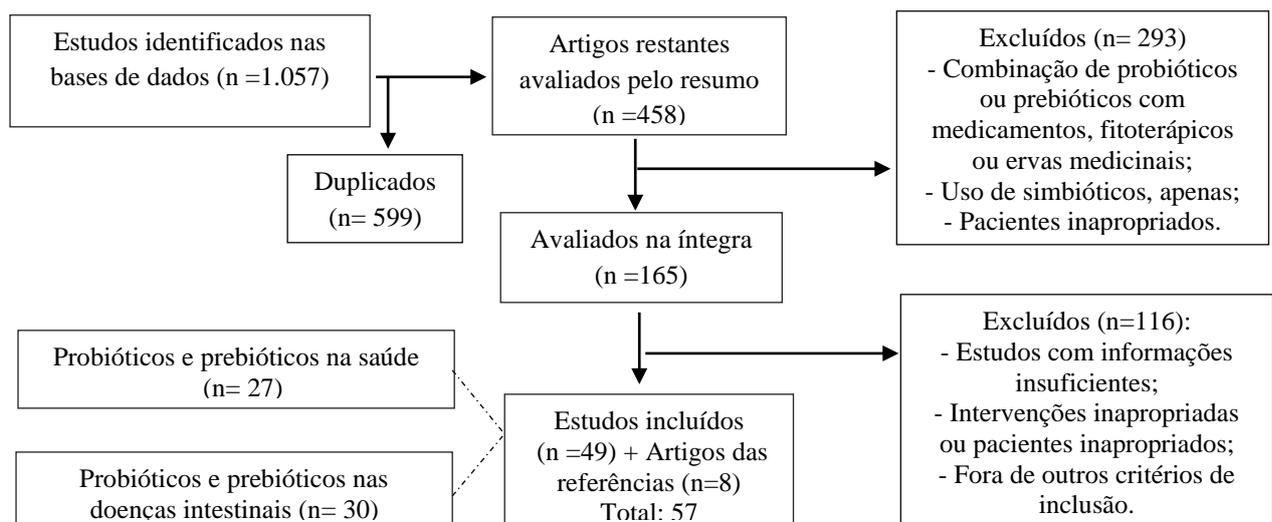
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de base qualitativa. Essa metodologia proporciona a síntese do conhecimento e incorporação de resultados significativos de estudos empíricos e teóricos, de modo a considerar como podem ser aplicados na prática clínica (Silveira, 2005). Além disso, é relevante na elaboração desse tipo de pesquisa, a inserção de autores da temática em foco para embasar a discussão (Pereira *et al.*, 2018).

A busca de artigos foi realizada utilizando os descritores, filtros e limites adequados nas bases de dados Cochrane e PubMed. Foram utilizados os descritores em Ciências da Saúde (DeCS) buscados individualmente ou em combinação: “probióticos”, “prebióticos”,

“saúde humana”, “mecanismo de ação”, “doenças intestinais”, “constipação idiopática crônica”, “constipação intestinal”, “doenças inflamatórias intestinais”, “doença de Crohn”, “retocolite ulcerativa”, “síndrome do intestino irritável”. A pesquisa foi limitada à análise de estudos completos na íntegra, do tipo revisão sistemática e/ou meta-análise, ensaio controlado randomizado, ensaio clínico controlado e ensaio clínico desenvolvidos com seres humanos, com idade entre 18 e 79 anos. Foram analisados estudos publicados nos últimos dez anos (2010-2020) escritos em inglês. Foram usados, também, artigos provenientes da lista de referências de alguns estudos incluídos nesta revisão, tendo em vista os critérios previamente mencionados.

A ferramenta *Clinical Queries* no Pubmed e a base de dados de revisões sistemáticas Cochrane (CDSR) foram usadas para pesquisar revisões sistemáticas e/ou metanálises, e o registro central Cochrane de ensaios controlados (CENTRAL) foi usado para a busca de ensaios clínicos. A estratégia de busca identificou 1.057 artigos que foram revisados e avaliados por seis pesquisadores independentes (CGM, MOH, EMRMC, VMB, SML, JTGC), de acordo com o desenho, características da amostra e achados primários. Estudos repetidos ou que tratavam de outras doenças (hepática, renal, alergias, doença de Parkinson, diverticulite etc.) e que incluíram animais ou outros grupos populacionais (crianças, gestantes, atletas) foram excluídos. A partir disso, foram selecionados e incluídos nesta revisão 57 artigos (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção e identificação dos estudos.



Fonte: Elaborado pelos autores.

3. Resultados e Discussão

3.1 Ação dos prebióticos

O termo prebiótico remonta de 1950 com a descoberta de fatores promotores de crescimento das bifidobactérias no leite humano (Martín & Langela, 2019). Posteriormente, em 1995, Gibson e Roberfroid propuseram o conceito de prebióticos como: ingredientes alimentares não digeríveis que estimulam seletivamente o crescimento e atividade de um número limitado de bactérias no cólon, promovendo, assim, efeitos benéficos à saúde do hospedeiro. Em 2010, esse conceito foi ligeiramente modificado para “ingredientes seletivamente fermentados que causam mudanças específicas na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal, conferindo benefícios à saúde do hospedeiro” (Roberfroid *et al.*, 2010). Diante dos avanços científicos, houve a necessidade de esclarecer o que constitui uma substância prebiótica e, em 2017, Gibson e colaboradores, passaram a defini-la como “um substrato que é utilizado seletivamente por microrganismos hospedeiros, conferindo benefícios à saúde”.

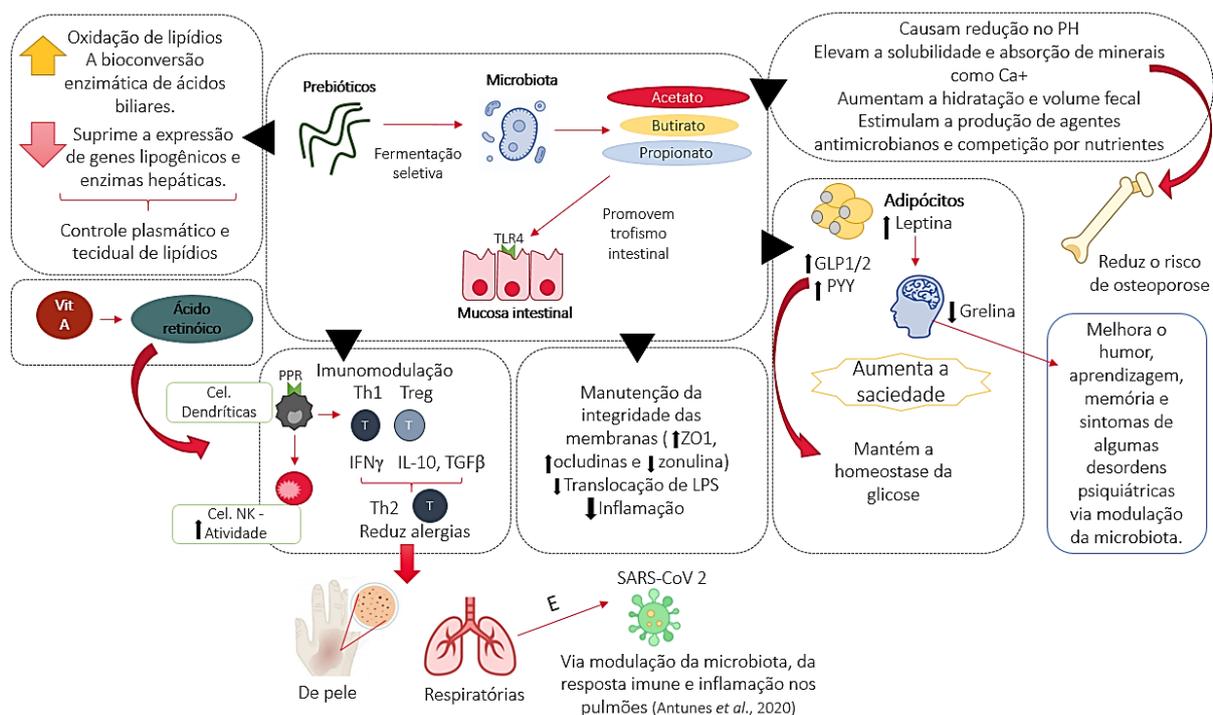
Os prebióticos são, em sua maioria, pertencentes ao grupo dos carboidratos oligossacarídeos (Davani-Davari *et al.*, 2019), mas outras substâncias como polifenóis e ácidos graxos poli-insaturados podem exercer ação prebiótica (Gibson *et al.*, 2017). Entre os mais estudados, destacam-se: frutanos (inulina e fruto-oligossacarídeos/oligofrutose) que estão associados à proliferação de bactérias ácido-láticas (Scott *et al.*, 2014); galacto-oligossacarídeos, que estimulam bifidobactérias, lactobacilos, enterobactérias, bacteroidetes e firmicutes (Louis *et al.*, 2016); amido resistente, cuja degradação parece ser estritamente dependente de bactérias *Ruminococcus bromii*, apesar de outras espécies participarem desse processo (Ze *et al.*, 2012); polidextrose, que está relacionada ao estímulo de *Ruminococcus intestinalis* e *Clostridium Cluster I, II, and IV* (Costabile *et al.*, 2012); pectina, um dos substratos que estimula a proliferação de firmicutes e bacteroidetes (Chung *et al.*, 2016); e flavonoides provenientes do cacau associados, sobretudo, à elevação de lactobacilos e bacteroidetes (Tzounis *et al.*, 2011).

Os produtos resultantes da fermentação bacteriana dos prebióticos são chamados de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), incluindo acetato, butirato e propionato (Davani-Davari *et al.*, 2019). Esses compostos são usados pela microbiota intestinal para seu próprio metabolismo ou liberados no lúmen, onde podem especificamente interagir com as células do

epitélio intestinal e células da imunidade inata e adaptativa, e influenciar a expressão gênica, diferenciação, proliferação e apoptose celular (Brosseau *et al.*, 2019).

Há dois mecanismos pelos quais os prebióticos influenciam a saúde do hospedeiro: direta e indiretamente. Indiretamente, eles afetam o epitélio intestinal e o sistema imune via produção de AGCC (Brosseau *et al.*, 2019). O mecanismo direto consiste na interação dos prebióticos com a mucosa intestinal, especificamente, através de receptores do tipo *Toll* 4 (TLR4). Isso promove mudanças moleculares e celulares *in situ* (Brosseau *et al.*, 2019). É importante ressaltar, contudo, que os mecanismos propostos até então resultam de estudos pré-clínicos (*in vitro* e em animais), de modo que há, ainda, poucas evidências sobre como esses processos ocorrem no corpo humano (Sanders *et al.*, 2019). A Figura 2 resume os efeitos dos prebióticos e sua inter-relação com a microbiota.

Figura 2. Mecanismos de ação propostos para os prebióticos.



Os prebióticos são seletivamente fermentados pela microbiota comensal, produzindo AGCC. Estes causam redução no pH e alterações no lúmen intestinal e na morfologia tecidual, levando a produção de moléculas sinalizadoras, células imunes e metabólitos que promovem, por exemplo, a formação e manutenção de adequada densidade óssea. Os AGCC estão envolvidos no processo de saciedade através de vários mecanismos, entre os quais, na estimulação da leptina, a partir da interação com receptores específicos nos adipócitos, que reduz a sinalização cerebral de grelina e a resposta orexígena; na gliconeogênese hepática ativada pelo propionato; e na produção de hormônios anorexígenos (PYY e GLP1/2) pelas células L, no cólon. A presença do PYY e GLP1/2 é um dos mecanismos de controle glicêmico. A ligação de prebióticos aos TLR4 presentes na mucosa intestinal, ativa a resposta imune inata e adaptativa, reduzindo a resposta inflamatória e alérgica em outros tecidos, como na pele e pulmões. Recentemente, tem-se postulado ações benéficas de prebióticos e probióticos na infecção pelo SARS-CoV 2, considerando os efeitos mencionados acima. Os AGCC também estimulam a conversão da vitamina A em ácido retinóico, que age na produção de células dendríticas tolerogênicas (CD11c⁺ e CD11b⁺) e células T reguladoras (Treg), contribuindo para redução de resposta alérgica. No intestino, a presença de

prebióticos causa a proliferação de bactérias que convertem o colesterol em coprostanol, cuja eliminação ocorre por via fecal. Além disso, influenciam os receptores dos ácidos biliares, como o receptor acoplado à proteína G ligado à membrana TGR5 e o receptor farnesóide X nuclear, suprimindo o acúmulo de gordura no tecido adiposo marrom. AGCC – ácidos graxos de cadeia curta; PYY – peptídeo YY; GLP1/2 – peptídeo semelhante ao glucagon 1 e 2; TLR4 – receptor do tipo *toll* 4; TGF- β – fator de crescimento transformador beta; ZO1 – zonulina *occludens* 1; LPS – lipopolissacarídeo; IFN γ – interferon gama; IL-10 – interleucina 10; Th1/2 – linfócitos T help 1 e 2. Fonte: Elaborado pelos autores com base nos trabalhos de Nath *et al.*, 2018; Whisner & Castillo, 2018; Brosseau *et al.*, 2019; Davani-Davari *et al.*, 2019; Sanders *et al.*, 2019; e Antunes *et al.*, 2020.

Com a evolução das pesquisas nessa área, observa-se, portanto, que os prebióticos não atuam apenas impulsionando o crescimento de bifidobactérias e lactobacilos no intestino, mas que seus efeitos são sistêmicos, atuando em vias metabólicas e processos fisiológicos do hospedeiro (Gibson *et al.*, 2017). E, assim, em decorrência de suas características e quando ingeridos em quantidades adequadas, tornam-se importantes agentes preventivos e terapêuticos em algumas doenças humanas, sendo essencial o hábito do seu consumo (Patel & DuPont, 2015).

3.2 Ação dos probióticos

Classicamente, probióticos são microrganismos que quando administrados em quantidades adequadas conferem benefício à saúde do hospedeiro (World Health Organization, 2001). Esse conceito, apesar de sua evolução ao longo do tempo, foi inicialmente baseado nas observações de Elie Metchnikoff, em 1907, quando ele sugeriu que o consumo regular de produtos lácteos fermentados com bactérias ácido-lácticas, como o iogurte, estava associado à melhora da saúde e da longevidade dos búlgaros (Martín & Langella, 2019).

Os probióticos exercem papel importante na saúde humana, proporcionando um efeito protetor sobre a microbiota no trato gastrointestinal através da colonização e da atividade transitória, dependendo da espécie (Parker *et al.*, 2018). Efeitos benéficos na função imune e, conseqüentemente, na saúde têm sido observados em diferentes modelos experimentais, ou seja, *in vitro*, com animais e com seres humanos (Butel, 2014). Sabe-se, também, que esses efeitos são atribuídos a determinadas espécies e cepas específicas de bactérias e leveduras (Reid, 2016).

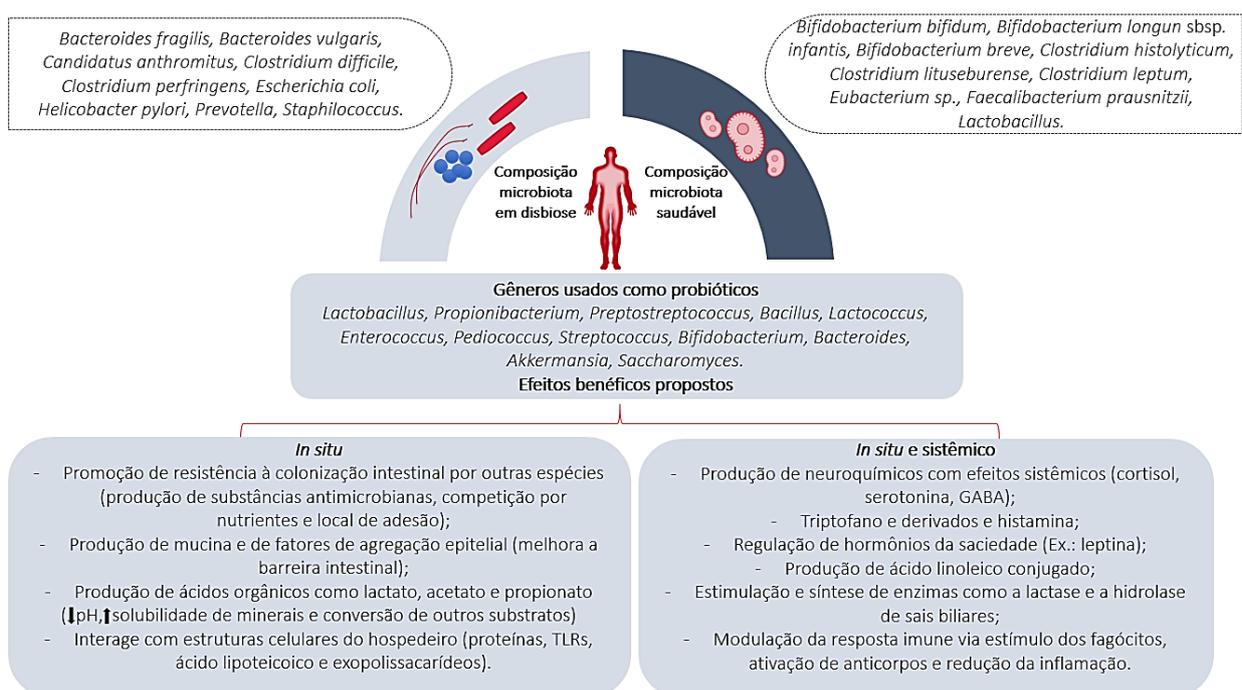
Os probióticos funcionam como uma barreira e melhoram a função de barreira da mucosa intestinal. O efeito de barreira ocorre por mecanismos como: inibição competitiva com patógenos por sítios de ligação e adesão na mucosa; pela produção de bacteriocinas,

redução do pH via produção de AGCC e de biosurfactantes com atividades antimicrobiana (Butel, 2014; Plaza-Diaz *et al.*, 2019).

A melhora na função de barreira da mucosa está relacionada, por sua vez, com a qualidade das junções *tight* entre as células epiteliais, com a produção de peptídios antimicrobianos (defensinas, lisozimas) pelas células de Paneth e da produção de muco pelas células mucosas (Butel, 2014). Além disso, eles estimulam, modulam e regulam a resposta imune inata do hospedeiro por meio das células epiteliais, células dendríticas, macrófagos e estimulação da produção da imunoglobulina A secretora (IgA), com efeitos locais e sistêmicos (Butel, 2014; Wang *et al.*, 2016).

Outra função que tem sido evidenciada em alguns estudos é o papel dos probióticos na angiogênese via sinalização do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), que regula a inflamação aguda e crônica da mucosa intestinal associada à progressão da doença inflamatória intestinal (DII) (Chen *et al.*, 2013; Bakirtzi *et al.*, 2016). A Figura 3 sumariza a relação entre uma microbiota saudável e em disbiose, e como os probióticos atuam para a manutenção do equilíbrio orgânico, evidenciando as espécies envolvidas. No entanto, é importante ressaltar que falar sobre o mecanismo de ação desses microrganismos é algo um tanto complexo, tendo em vista a diversidade de cepas existentes, o que pressupõe modos de ação distintos (Reid, 2016).

Figura 3. Representação esquemática da composição da microbiota, dos probióticos e a ações propostas na saúde.



O lado esquerdo da imagem mostra as espécies predominantes no processo de disbiose, enquanto o direito representa as que compõem a microbiota saudável. Em seguida, são elencados os gêneros utilizados como probióticos e os principais efeitos benéficos propostos. Os efeitos benéficos promovidos pelos probióticos, no entanto, devem ser compreendidos como resultados de uma intrincada interação entre a própria microbiota do hospedeiro e os prebióticos, via diversos mecanismos. Fonte: Elaborado pelos autores com base nos estudos de Milani *et al.*, 2016; Kerry *et al.*, 2018; e Sanders *et al.*, 2019. TLR – receptores do tipo Toll; GABA – ácido gama-aminobutírico.

O efeito dos probióticos, bem como dos prebióticos, na saúde humana são confirmados para uma diversidade de condições clínicas (Didari *et al.*, 2014; Sant’Anna *et al.*, 2015; Nath *et al.*, 2018; Bustamante *et al.*, 2020), tendo em vista a capacidade de restaurarem o equilíbrio do ecossistema intestinal e mostrarem-se como uma nova estratégia de promoção da saúde (Martín & Langella, 2019).

Esta nova tendência destaca, portanto, o uso de bactérias comensais como probióticos, como uma maneira natural de restaurar uma situação saudável dentro de diferentes ecossistemas humanos (intestinal, vaginal, pele), abrindo portas para os chamados Probióticos de Nova Geração (PNGs, do inglês *Next-Generation Probiotics* - NGPs) e Produtos Bio-terapêuticos Vivos (PBV, do inglês *Live Bio-Therapeutic Products* - LBPs) (Martín & Langella, 2019). Além disso, a possibilidade de usar bactérias não viáveis, compostos bacterianos, e substratos promotores de crescimento tem aberto novas opções de terapias preventivas relacionadas a esse campo (Martín & Langella, 2019).

3.3 Prebióticos e probióticos nas doenças intestinais

3.3.1 Constipação idiopática crônica (CIC)

A CIC é uma condição definida pela baixa frequência de evacuações (<3 vezes/semana), com fezes endurecidas e secas, ocasionando evacuação incompleta, dolorosa ou forçada (Jayasimhan *et al.*, 2013) e, em alguns casos, distensão abdominal (Sharma & Rao, 2017). A causa dessa patologia é multifatorial, sendo bastante relacionada a baixa ingestão de fibras, de água, ao uso abusivo de medicamentos e substâncias laxativas, ao sedentarismo e a questões fisiológicas (Jayasimhan *et al.*, 2013). Assim, ela pode ser classificada como primária, quando resulta de uma desregulação dos componentes neuromusculares; ou secundária, que envolve múltiplos fatores, como distúrbios metabólicos, doenças neurológicas e medicamentos (Sharma & Rao, 2017).

Para o diagnóstico dos distúrbios gastrointestinais funcionais, atualmente, utiliza-se o critério Roma IV, que considera a possibilidade de coexistência de SII com CIC (Chang *et al.*,

2018), uma vez que nem todos os indivíduos com CIC estão livres de dor abdominal e/ou inchaço (Yoon *et al.*, 2018). Entre as principais ferramentas de avaliação para a CIC, tem-se: a escala de Bristol, que avalia a consistência e a forma das fezes do paciente, sendo um importante índice clínico (Lewis & Heaton, 1997); e o escore de Agacham, que objetiva avaliar a intensidade da constipação (Agacham *et al.*, 1996). As características gerais dos ensaios clínicos selecionados são mostradas no Quadro 1.

Quadro 1. Estudos com probióticos e prebióticos na constipação idiopática crônica.

Ref.	Tipo de estudo/ Amostra/ País	Características avaliadas	Prebióticos e Probióticos	Efeitos
Sant'Anna <i>et al.</i> (2015)	Ensaio clínico. 48 voluntários – 24 grupo controle e 24 grupo tratamento (Roma III), ambos os sexos (20 a 75 anos). Brasil	Frequência das evacuações, aspecto das fezes, sintomas abdominais (dor, distensão, flatulência), quantificação da microbiota, pH, lactato e AGCC. Escala de Bristol e Escore de Agachan.	Produto a base de Yacon (YBP) por 30 dias. Grupo teste: 52g de YBY com 448 mL de suco de laranja (Del Valle), contendo 10g de FOS/Inulina/dia, por 30 dias. Grupo controle: 25g de maltodextrina com 475 mL de suco de laranja (Del Valle), por dia.	O estudo mostrou um aumento do número de evacuações após o consumo do YBP, bem como uma melhora na consistência das fezes e uma redução no escore de constipação. Houve, também efeito bifidogênico do produto, com redução de <i>Clostridium</i> e enterobactérias, bem como do pH fecal.
Magro <i>et al.</i> (2014)	Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado. 47 indivíduos: 21 grupo controle e 26 grupo tratamento, ambos os sexos (18 a 45 anos). Brasil	Tempo de trânsito colônico com marcador radiopaco e peristaltismo intestinal. Escore de Agachan.	180mL de Iogurte sem sabor, contendo polidextrose, <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> NCFM e <i>Bifidobacterium</i> <i>lactis</i> HN019, por 2 semanas. Grupo placebo recebeu apenas iogurte. Os indivíduos foram orientados a não consumir suplementos com fibras, laxantes e outros produtos fermentados.	Houve significativa redução no tempo de trânsito colônico no grupo tratamento, após duas semanas de consumo do iogurte.
Jayasimhan <i>et al.</i> (2013)	Ensaio randomizado, duplo cego, controlado por placebo.	Frequência das evacuações, consistência das fezes e sintomas da constipação	Preparação de células microbianas (Hexbio ®), contendo FOS, <i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i> , com	Os resultados sugerem que a preparação de células microbianas é efetiva na melhoria da

	50 adultos com CIC (Roma III), ambos os sexos (18 a 80 anos) e 58 p/grupo placebo (20 a 78 anos). Malásia	(esforço, fezes grumosas ou duras, sensação de evacuação incompleta, sensação de bloqueio anorretal e realização de manobras manuais para ajudar na defecação). Autopercepção dos sintomas.	3×10^{10} UFC, por 1 semana. Placebo com a mesma aparência da amostra teste. Os participantes não foram orientados para mudanças na dieta, mas apenas para evitar suplementos com fibras, probióticos e laxantes.	frequência e consistência das fezes no grupo tratamento. Além disso, houve redução nos sintomas de esforço e sensação de evacuação incompleta para a maioria dos indivíduos com CIC. Efeitos adversos não foram referidos.
Ansell <i>et al.</i> (2015).	Ensaio randomizado, duplo cego, controlado por placebo. 20 participantes saudáveis de ambos os sexos (18 a 60 anos), 9 com CIC (Roma III/C3), ambos os sexos (38 a 54 anos). Nova Zelândia	Frequência das evacuações, formato das fezes, conforto gastrointestinal. Escala de Bistol.	Suplementos derivados de Kiwi: ACTAZIN™ e GOLD. 600 mg/dia (ACTAZIN-L) 2400 mg/dia (ACTAZIN-H) 2400 mg/dia (GOLD), e Isomalte (2400 mg/dia, placebo) por 28 dias.	ACTAZIN™ e GOLD produziram aumento clinicamente significativo nos movimentos intestinais no grupo saudável, mas não houve mudanças no grupo com CIC e nem alteração no formato das fezes. Não foram relatados efeitos adversos sérios.
Micka <i>et al.</i> (2016).	Ensaio randomizado, duplo cego, controlado por placebo. 44 voluntários de ambos os sexos (≥ 20 e ≤ 75) com constipação (2-3 evacuações/sem.) Alemanha	Frequência das evacuações, consistência das fezes, distensão abdominal e produção de gases. Escala de Bristol.	12 g/dia de Inulina da chicória Orafti® ou maltodextrina (placebo) por 8 semanas. Não houve orientação para mudança nos hábitos alimentares em nenhuma fase do estudo.	Aumento na frequência das evacuações, acompanhado por um amolecimento das fezes, melhorando a função intestinal e a qualidade de vida.
Yoon <i>et al.</i> (2018)	Ensaio randomizado, duplo cego, controlado por placebo. 171 indivíduos: 88 grupo teste (Roma IV); 83 grupo placebo, ambos os sexos (18 a 75 anos). Coreia	Consistência e formato das fezes, Escala de Bristol, Escala de melhora global (do inglês <i>GIS</i>), Escala de avaliação de sintomas gastrointestinais (<i>GSRS</i>), Movimentos intestinais espontâneos completos (<i>CSBM</i>),	26g/dia de chocolate contendo probióticos ($3,0 \times 10^8$ UFC/g <i>Streptococcus thermophilus</i> MG510 e $1,0 \times 10^8$ UFC/g <i>Lactobacillus plantarum</i> LRCC5193) ou não (placebo), por 4 semanas tratamento/ 4 semanas de	A ingestão dos probióticos por 4 semanas melhorou a consistência das fezes, e este efeito foi sustentado por 8 semanas em pacientes com CIC. O tratamento alterou a composição da microbiota, com aumento da proporção de <i>L. plantarum</i> . Nenhuma diferença

		Qualidade de vida relacionada à saúde (<i>HRQOL</i>).	seguimento s/tratamento.	significativa foi encontrada no CSBM. A qualidade de vida foi significativamente melhor no grupo teste do que no grupo placebo em 4 semanas (p= 0,044) e 8 semanas (p = 0,049). Não foram relatados efeitos adversos.
Ojetti <i>et al.</i> (2014)	Ensaio randomizado, duplo cego, controlado por placebo. 40 pacientes (Roma III): 20 grupo teste; 20 grupo placebo, ambos os sexos (35,6±15 anos). Itália	Peristaltismo intestinal/semana e consistência das fezes. Escala de Bristol.	Suplementação de 10 ⁸ UFC de <i>Lactobacillus reuteri</i> (DSM 17938) e placebo em comprimidos, por 4 semanas. Houve orientação para não mudar os hábitos alimentares e não utilizar laxantes orais.	A suplementação com <i>L. reuteri</i> (DSM 17938) significativamente aumentou os movimentos intestinais e a frequência das evacuações no grupo teste (p=0,0001). Não houve diferenças significantes na consistência das fezes quando comparada ao grupo placebo. Não foram relatados efeitos adversos.
Dimidi <i>et al.</i> (2019)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. 75 pacientes (Roma III): 37 grupo teste; e 38 grupo placebo, ambos os sexos (18 a 65 anos). Inglaterra	Tempo de trânsito colônico com marcador radiopaco, composição da microbiota e qualidade de vida (Escore de constipação clínica de Cleveland; Escore Global de Sintomas da Constipação – do inglês <i>GCSS</i> ; Avaliação da qualidade de vida do paciente – <i>PAC-QoL</i> ; Avaliação dos Sintomas de Constipação – <i>PAC-SYM</i>).	Grupo teste: recebeu sachês de 24g contendo <i>Bifidobacterium lactis</i> NCC2818 1,5 × 10 ¹⁰ UFC/d, com uma contagem mínima no final da vida útil de 8 × 10 ⁹ UFC/d. Grupo placebo: recebeu sachês de 24g contendo maltodextrina. Ambas as formulações foram misturadas em 200mL, diariamente, e ingeridas por 4 semanas.	Não houve diferença significativa entre o probiótico e placebo no tempo de trânsito intestinal, na frequência e consistência das fezes, ao longo de toda intervenção, em indivíduos com constipação crônica leve. Além disso, a <i>B. lactis</i> não causou mudanças na microbiota das fezes, nem na produção de AGCC, pH e conteúdo de água das fezes.

<p>Glibowski <i>et al.</i> (2020)</p>	<p>Estudo randomizado controlado por placebo. 20 participantes com CIC: 10 grupo teste e 10 grupo placebo, ambos os sexos (20 a 29 anos). Polônia</p>	<p>Número de evacuações por dia, facilidade para defecar, flatulência e inchaço. Autoavaliação.</p>	<p>Grupo teste: 300 mL/dia de suco maçã adicionado de 12g de inulina HP. Grupo placebo: 300 mL/dia de suco de maçã. Foram 2 semanas de observação. Os indivíduos foram orientados a manter seu padrão alimentar habitual durante o estudo.</p>	<p>O consumo de suco enriquecido com inulina altamente polimerizada aumentou a frequência dos movimentos intestinais e facilitou a defecação em voluntários com constipação crônica.</p>
<p>Ibarra <i>et al.</i> (2018)</p>	<p>Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e com variação de dose. 224 indivíduos (Roma III): 148 grupo teste; 76 grupo placebo, ambos os sexos (18 a 70 anos). França</p>	<p>Tempo de trânsito colônico com marcador radiopaco, consistência e forma das fezes (Escala de Bristol) e sintomas gastrointestinais (Índice de função intestinal –do inglês <i>IBS</i>; Avaliação da qualidade de vida do paciente – <i>PAC-QoL</i>; Avaliação dos Sintomas de Constipação – <i>PAC-SYM</i>).</p>	<p>Dois grupos teste: Alta dose – cápsulas contendo 1×10^{10} UFC/dia de <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> HN019 (HN019); Baixa dose - 1×10^{10} UFC/dia de HN019, todos por 28 dias. Grupo placebo: cápsulas contendo maltodextrina. Os indivíduos não foram orientados para mudanças de hábitos alimentares e estilo de vida durante o estudo.</p>	<p>Não houve diferenças nos desfechos primários e secundários após a intervenção, de acordo com a análise primária. Na análise <i>post hoc</i> dos participantes que relataram menos de 3 evacuações por semana durante o período de intervenção, observou-se melhoria significativa na frequência das evacuações, após o período de intervenção, quando comparados com o grupo placebo. Não foram relatados efeitos adversos.</p>

Fonte: Elaborado pelos autores a partir da literatura analisada.

A maioria dos estudos utilizou o critério Roma III, padronização anterior para o diagnóstico das desordens gástricas funcionais, que era realizado de forma independente. Um total de 562 indivíduos diagnosticados com CIC foram submetidos a algum tratamento com prebióticos ou probióticos, sendo 355 do sexo feminino (63%). A duração da intervenção dos ensaios clínicos variou entre 2 e 4 semanas, com predominância de quatro semanas de experimento (Quadro 1).

Para a avaliação da resposta clínica aos tratamentos a escala de Bristol e o escore de Agachan foram usados em grande parte dos trabalhos. Dois estudos utilizaram questionários,

referidos como validados, em combinação com a escala de Bristol ou com outros questionários ou, ainda, de forma isolada (Yoon *et al.*, 2018; Ibarra *et al.*, 2018; Dimidi *et al.*, 2019). Três ensaios analisaram o tempo de trânsito colônico com marcador radiopaco (Magro *et al.*, 2014; Ibarra *et al.*, 2018; Dimidi *et al.*, 2019) e dois empregaram a metodologia da autopercepção/autoavaliação dos sintomas pelos pacientes, por meio do uso de um diário de relato (Jayasimhan *et al.*, 2013; Glibowski *et al.*, 2020).

Quatro estudos avaliaram o efeito de prebióticos, cinco analisaram a ação dos probióticos e um avaliou uma preparação de células microbianas contendo fruto-oligossacarídeos e probióticos. Os prebióticos investigados foram produtos oriundos do Yacon (FOS/Inulina), suplementos derivados do kiwi (ACTAZINTM e GOLD), inulina da chicória (Orafti®) e inulina altamente polimerizada. Os ensaios que usaram inulina referiram aumento no número de evacuações semanais e consistência das fezes dos participantes com CIC (Sant'Anna *et al.*, 2015; Micka *et al.*, 2016; Glibowski *et al.*, 2020). Os suplementos derivados do kiwi não produziram mudanças nas características avaliadas no grupo com CIC (Ansell *et al.*, 2015).

Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados controlados confirmou a efetividade da inulina na função intestinal, que promoveu aumento do número de evacuações semanais, melhoria na consistência fecal segundo a escala de Bristol, e menor tempo de trânsito colônico (Collado Yurrita *et al.*, 2014). Isso corrobora os dados encontrados nos estudos analisados no presente trabalho, indicando os mesmos efeitos apesar da heterogeneidade nas doses, no tempo e formas de uso.

Os probióticos utilizados nos estudos foram *Lactobacillus acidophilus* NCFM e *Bifidobacterium lactis* HN019 (Magro *et al.*, 2014), *Lactobacillus reuteri* DSM17938 (Ojetti *et al.*, 2014), *Streptococcus thermophilus* MG510 e *Lactobacillus plantarum* LRCC5193 (Yoon *et al.*, 2018), *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 (Ibarra *et al.*, 2018) e *Bifidobacterium lactis* NCC2818 (Dimidi *et al.*, 2019). Os efeitos observados foram redução no tempo de trânsito colônico, aumento no peristaltismo intestinal, frequência e consistência da fezes. Além disso, houve redução nos sintomas de esforço e sensação de evacuação incompleta (Jayasimhan *et al.*, 2013). Dois estudos não encontraram diferenças significativas nos parâmetros avaliados entre os grupos (Ibarra *et al.*, 2018; Dimidi *et al.*, 2019).

Resultados similares foram confirmados em duas revisões sistemáticas com meta-análise, para bactérias do gênero *Bifidobacterium* (cepas HN019 e DN173010), que promoveram melhora na consistência das fezes e na frequência das evacuações (Dimidi *et al.*,

2014), com moderada redução do tempo de trânsito colônico de indivíduos constipados (Miller *et al.*, 2016).

A diferença na microbiota intestinal entre indivíduos saudáveis e com constipação crônica é evidenciada pela grande quantidade de fungos e bactérias patogênicas, em contraposição ao número de bifidobactérias e lactobacilos (Jayasimhan *et al.*, 2013). Em um dos estudos avaliados, a suplementação com prebióticos foi capaz de aumentar a proliferação de bifidobactérias e diminuir a população de *Clostridium* e enterobactérias nos pacientes constipados (Sant'Anna *et al.* 2015). A suplementação com probióticos também alterou a composição da microbiota de pacientes com CIC, aumentando a proporção de *Lactobacillus plantarum* (Yoon *et al.*, 2018).

Observa-se, de um modo geral, a busca contínua por prebióticos e probióticos que possuam ação na melhora dos sintomas que caracterizam a CIC. Em consonância com a literatura (Ford *et al.*, 2014), identificamos resultados promissores para a maioria dos estudos avaliados. No entanto, salientamos que a heterogeneidade e qualidade dos estudos são fatores que ainda limitam a definição de uma padronização para o uso desses compostos e microrganismos. Diante disso, reforçamos a implementação e consistência na prática de hábitos alimentares e estilo de vida saudáveis, mediante as condições de vida cada pessoa.

3.3.2 Síndrome do intestino irritável (SII)

A SII é uma desordem intestinal caracterizada por recorrentes dores abdominais, distensões e alterações na forma e frequência das fezes, sem a presença de importantes mudanças estruturais, bioquímicas ou inflamatórias (Ford *et al.*, 2014). Os indivíduos que possuem essa síndrome podem ter sua qualidade de vida afetada, também, pelo desenvolvimento de comorbidades psiquiátricas como a ansiedade e a depressão (Mendonça *et al.*, 2020; Dale *et al.*, 2019).

A nível mundial, uma a cada cinco pessoas, entre 10 a 20% da população de adultos e adolescentes, possui sintomas que são compatíveis com a SII. No Brasil, aproximadamente, 10 a 15% da população com idade entre 30 e 50 anos é afetada por essa síndrome, ocorrendo sobretudo no sexo feminino (WGO Global Guidelines, 2015; De Nadai *et al.*, 2017).

A fisiopatologia dessa enfermidade é desconhecida, mas preconiza-se que pode ser de origem multifatorial, sendo influenciada por fatores hereditários, ambientais e psicossociais. Diversas pesquisas sugerem a disbiose como um componente significativo na patogênese dessa síndrome (Yoon *et al.*, 2014; Dale *et al.*, 2019; Staudacher & Whelan, 2016;

Harper *et al.*, 2018). Diante disso, evidencia-se que a modulação da microbiota nessa condição exerce efeitos benéficos como na redução de bactérias patogênicas e na persistência da SII (Crouzet *et al.*, 2013). No quadro 2, encontram-se os estudos que avaliaram os efeitos dos prebióticos e probióticos na SII.

Quadro 2. Estudos sobre a utilização e efeitos dos probióticos e prebióticos na síndrome do intestino irritável.

Ref.	Tipo de estudo/ Amostra	Classificação/ Sintomas avaliados	Pré e Probióticos	Efeitos
Kruis <i>et al.</i> (2012)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. 120 pacientes: grupo tratamento (n= 60) e grupo placebo (n= 60), ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos. Alemanha.	Frequência e consistência das fezes. Urgência, frequência e intensidade da dor, flatulência, distensão abdominal e náuseas. Qualidade de vida relacionada à saúde (do inglês <i>HRQOL</i>).	1 cápsula de MUTAFLOR® (com 2,5–25 × 10 ⁹ UFC <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917) por 4 dias e, depois disso, duas cápsulas de MUTAFLOR® ao longo do ensaio (n = 60 pacientes). Placebo: forma idêntica e com mesma ordem de uso. Ambas as formulações foram administradas durante 12 semanas.	Sintomas relacionados a dor, como intensidade, duração e frequência, além de náuseas e quantidade excessiva de gases, melhoraram durante o tratamento com EcN (<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917). A qualidade de vida relacionada à saúde (<i>QVRS</i>) melhorou em ambos os grupos de tratamento. A pontuação inicial do grupo EcN foi 111,6 ± 22,2 e melhorou em 22,8 ± 28,7 pontos (20,4%). Os respectivos números do grupo placebo foram 113,8 ± 22,3 (pontuação basal) e 20,0 ± 29,3 (melhora) (17,6%).
Chambrun <i>et al.</i> (2015)	Ensaio clínico controlado randomizando, duplo-cego. 200 foram randomizados e igualmente distribuídos entre os grupos placebo (n = 100) e tratamento (n = 100). Os pacientes incluídos eram homens e mulheres entre 18 e 75 anos de idade. França.	Dor abdominal, desconforto, inchaço, flatulência, dificuldade em defecar, frequência e consistência das fezes.	1 cápsula de <i>Sacharomyces cerevisiae</i> CNCM I-3856 (500 mg, 8 × 10 ⁹ UFC/ g), diariamente por 8 semanas. Placebo: 500mg de fosfato de cálcio, mesma forma e tempo de administração.	O probiótico. <i>S. cerevisiae</i> CNCM I-3856 (500 mg/dia), foi bem tolerado e reduziu as pontuações de dor / desconforto abdominal sem alterar frequência e consistência das fezes.

<p>Han <i>et al.</i> (2017)</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Dois grupos paralelos de 25 indivíduos (Roma III com diarreia dominante). Ambos os sexos com idade entre 19 e 65 anos. República da Coreia</p>	<p>Índice de gravidade de distúrbio funcional do intestino (do inglês <i>FBDSI</i>). Alívio adequado (<i>AR</i>) da dor e desconforto. Frequência, consistência e facilidade de passagem das fezes. Dor, desconforto e distensão abdominal. Flatulência e muco nas fezes. Escala de Bristol. Inventário de depressão (do inglês <i>BDI</i>).</p>	<p>1 cápsula de Duolac Care (contendo 5 bilhões de cepas <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>L. plantarum</i>, <i>L. rhamnosus</i>, <i>Bifidobacterium breve</i>, <i>B. lactis</i>, <i>B. longum</i>, e <i>Streptococcus thermophilus</i>), 2x/dia (2 h após as refeições), durante 4 semanas. Grupo placebo: probiótico contendo o mesmo gênero bacteriano, embalado nas mesmas cápsulas, mas não revestido, e, administrado da mesma forma do probiótico.</p>	<p>Obteve efeito satisfatório na morfologia das fezes e sintomas da SII, incluindo inchaço, urgência e muco nas fezes.</p>
<p>Oh <i>et al.</i> (2019)</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. 50 pacientes (Roma III): Grupo tratamento (n= 26), grupo placebo (n= 24). Indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 19 e 60 anos. Coreia.</p>	<p>Dor e distensão abdominal, frequência alterada e consistência das fezes. Escala visual analógica de fezes (VAS). Escala de Bistol.</p>	<p>1 cápsula de probiótico <i>Foodis Lactobacillus</i>, contendo 10⁹ UFC (proporção de cepas em <i>Foodis Lactobacillus</i> foi 5:4:1 para <i>L. salivarius</i>, <i>L. plantarum</i> e <i>L. paracasei</i>), 1x/dia, por 4 semanas. As cápsulas de placebo continham apenas o excipiente (azeite de oliva e óleo de pinho).</p>	<p>A mistura de lactobacilos foi eficaz no alívio global dos sintomas de SII, bem como no alívio da dor abdominal sem eventos adversos. Além disso, as pontuações medianas da Escala visual analógica de fezes (VAS) foram melhores no grupo tratamento do que no grupo placebo durante o período de estudo de 4 semanas.</p>
<p>Lyra <i>et al.</i> (2016)</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, triplo-cego (voluntários, investigadores e estatísticos cegos), controlada por placebo. 391 voluntários (Roma III): placebo (131), dose baixa (129)</p>	<p>SII-SSS (pontuação composta de dor abdominal, número de dias com dor abdominal, inchaço/ distensão e satisfação com os hábitos intestinais. Qualidade de vida relacionada à SII</p>	<p>1 cápsula diária de <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM (ATCC 700396), contendo 10⁹ ou 10¹⁰ UFC, com celulose microcristalina como excipiente ou celulose microcristalina como placebo, por 12 semanas.</p>	<p>O SII-SSS melhorou ao longo de 12 semanas de tratamento em todos os grupos de tratamento. Em uma análise dos voluntários com dor abdominal moderada a intensa no início (VAS > 35/100), viu-se que o tratamento reduziu significativamente a sensação de dor abdominal. Os escores de dor caíram</p>

	e dose alta (131). Ambos os sexos com idade entre 18 e 65 anos. Finlândia	(QV). Peristaltismo intestinal e consistência das fezes. Escala de Bristol.		20,8 ± 22,8, 29,4 ± 17,9 e 31,2 ± 21,9 no placebo, dose baixa ativa, e grupos de alta dose ativos, respectivamente (valor P para placebo vs doses ativas combinadas = 0,0460). Os escores de QV que corresponderam a sintomas de gravidade moderada no início do estudo, teve como resultado gravidade leve dos sintomas no fim do tratamento, em todos os grupos.
Stevenson <i>et al.</i> (2019)	Ensaio clínico randomizado, duplo cego. 52 indivíduos: grupo tratamento (19 pacientes com D-SII, predominância de diarreia; e 16 com C-SII, predominância de constipação). Grupo placebo: 17 pacientes de ambos os grupos. Os pacientes eram quase todos mulheres (51 de 52 pacientes). Com idade entre 18 e 75 anos. África do sul.	Escore de severidade de Francis (do inglês <i>FSS</i>), questionário validado para avaliar a gravidade dos sintomas gastrointestinais.	2 cápsulas, 1x/dia, contendo 5×10^9 UFC de <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v, por 12 semanas. Placebo: preenchido com pó de celulose microcristalina (teor médio de celulose por cápsula 256 mg), com mesma forma e período de administração.	Os perfis de <i>Lactobacillus plantarum</i> na linha de base foram significativamente diferentes entre C-SII e D-SII ($-0,956 \pm 1,239$ vs. $-1,700 \pm 1,239$; $p = 0,024$). Não houve mudança significativa nas contagens bacterianas após a conclusão do ensaio e após o período de eliminação entre os grupos. Em ambos os grupos, houve correlações diretas significativas entre fibra e <i>L. plantarum</i> e correlações inversas entre fibra e <i>Bacteroides</i> spp. Não houve diferença no escores de gravidade (<i>FSS</i>) entre os grupos de tratamento e placebo durante o estudo. O probiótico não teve efeito nos sintomas e na microbiota. Certos nutrientes se correlacionam fortemente com certos perfis bacterianos, sugerindo que os nutrientes podem influenciar significativamente a composição da microbiota gastrointestinal.
Niv <i>et al.</i> (2016)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. 108 pacientes (critérios de Roma III): 49 pacientes no	Consistência e movimento intestinal. A gravidade clínica dos sintomas de IBS foram avaliados pelo Escore de severidade de	1 sachê de PHGG (Sunfiber) em uma dosagem de 3g/dia para o primeiros sete dias e, em seguida, 6g/dia por 11 semanas. Placebo: Maltodextrina,	A administração de 12 semanas de PHGG levou a uma melhora significativa da pontuação de inchaço no grupo PHGG <i>versus</i> placebo ($-4,1 \pm 13,4$ versus $-1,2 \pm 11,9$, $p = 0,03$), bem como na pontuação de inchaço + gases ($-4,3 \pm 10,4$ <i>versus</i>

	grupo tratamento e 59 no grupo placebo. Ambos os sexos, com idade entre 18 e 77 anos. Israel.	Francis (do inglês <i>FSS</i>). Pontuações de qualidade de vida (<i>QOL</i>).	mesma dosagem e tempo de administração.	$-1,12 \pm 10,5$, $p = 0,035$). O efeito durou pelo menos 4 semanas após a última administração de PHGG. PHGG não teve efeito sobre a qualidade de vida. Não houve efeitos colaterais significativos associados à ingestão de PHGG.
Pinto-Sanchez <i>et al.</i> (2017)	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. 44 adultos (Roma III): grupo tratamento (n = 22, com idade entre 30 e 58 anos) e placebo (n = 22, com idade entre 26 e 57 anos), de ambos os sexos. Canadá.	Escores de ansiedade e depressão (do inglês <i>HAD</i>). Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). Pontuações de qualidade de vida (<i>QOL</i>). Alívio global adequado e sintomas de SII. Avaliação nos padrões de ativação cerebral (Ressonância Magnética funcional).	1 sachê de <i>Bifidobacterium longum</i> NCC3001 (<i>BL</i> , 1,0E + 10 UFC)/ 1 grama pó com maltodextrina, diluído em 100 a 200 mL de leite zero lactose ou leite vegetal, 1x/dia, por 6 semanas. Placebo: sachê de 1g de maltodextrina por 6 semanas.	<i>B. longum</i> NC3001 teve efeito benéficos em comorbidades leves a moderadas em relação a depressão e melhorou temporariamente os sintomas gerais de SII e qualidade de vida. No entanto, não houve melhora em sintomas intestinais individuais.
Hod <i>et al.</i> (2018)	Ensaio clínico randomizado duplo cego, controlado por placebo. 107 pacientes (SII-D, Roma III): grupo tratamento (n = 54) e placebo (n = 53). Mulheres com idades entre 18 e 70 anos. Israel.	Dor abdominal, inchaço, urgência, frequência, movimentos intestinais e consistência das fezes. Escala de Bristol.	1 cápsula BIO-25 (<i>L rhamnosu</i> , <i>L casei</i> , <i>L paracasei</i> , <i>L plantarum</i> , <i>L acidophilus</i> , <i>B bifidum</i> , <i>B longum</i> , <i>B breve</i> , <i>B infantis</i> , <i>S thermophilus</i> , <i>L bulgaricus</i> e <i>L. lactis</i> SL6), 2x/dia, por 8 semanas. Placebo: uma cápsula idêntica contendo apenas o material de matriz inerte composta de celulose.	Comparado ao placebo, o BIO - 25 não resultou em mudanças na diversidade microbiana, exceto para maiores proporções relativas de <i>Lactobacillus</i> no grupo BIO - 25 ($p = 0,002$). Os respondedores sintomáticos ao BIO - 25 mostraram uma redução na proporção de <i>Bilophila</i> ($p = 0,003$) pós-tratamento. Pacientes com alterações benéficas de marcadores inflamatórios tinham maiores proporções basais de <i>Faecalibacterium</i> ($p = 0,03$), <i>Leuconostoc</i> ($p = 0,03$), e <i>Odoribacter</i> ($p = 0,05$) em comparação com os não respondedores correspondentes. Os pacientes com um microbioma mais ameno no início do estudo teve melhor resposta ao tratamento.

Thijssen <i>et al.</i> (2016)	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. 80 pacientes (Roma II): grupo (n= 39) tratamento e grupo placebo (n= 41). Ambos os sexos com idade entre 18 e 65 anos. Holanda.	Diário de sintomas e qualidade de vida.	65 mL do probiótico <i>Lactobacillus casei</i> Shirota (LcS) (6,5 × 10 ⁹ UFC) ou placebo, 2x/dia por 8 semanas.	Não foi observada melhora significativa nos sintomas de constipação e diarreia entre o grupo tratamento e placebo (média ± DP: 34 ± 7%; 13 ± 8%, p = 0,06), durante e após o período de intervenção.
Yoon <i>et al.</i> (2014)	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. 49 pacientes (Roma III): grupo tratamento (n = 25), grupo placebo (n = 24). Ambos os sexos, com idade entre 19 e 75 anos. Coréia do Sul.	Intensidade da dor, desconforto e distensão abdominal, frequência e consistência das fezes. Escala de Bristol.	Uma cápsula (500 mg) de <i>LacClean Gold-S</i> multiespécies (mistura de <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , e <i>Streptococcus thermophilus</i>), 2x/dia durante 4 semanas. Placebo: uma cápsula (500 mg) contendo maltodextrina administrada na mesma quantidade e tempo do grupo tratamento.	A proporção de pacientes cujos sintomas foram substancialmente aliviados em 4 semanas foi significativamente maior no grupo tratamento do que no grupo placebo: 68,0% (17/25) versus 37,5% (9/24) (p < 0,05). Desfechos secundários, como melhora na dor / desconforto abdominal e inchaço ocorreram no grupo controle, mas não no grupo placebo. A análise fecal revelou que <i>B. lactis</i> , <i>L. rhamnosus</i> e <i>S. thermophilus</i> aumentaram significativamente no grupo que recebeu probióticos após 4 semanas e o <i>B. lactis</i> teve aumento no grupo do placebo.

Fonte: Elaborado pelos autores a partir da literatura analisada.

Um total de 786 indivíduos com SII participaram de tratamentos com prebióticos e, principalmente, probióticos. Os pacientes foram de ambos os sexos, mas na maioria mulheres, com idade entre 19 e 75 anos. O tempo de duração dos ensaios clínicos variou entre 4 e 12 semanas (Quadro 2).

Os principais sintomas avaliados foram intensidade da dor, desconforto e distensão abdominal, frequência e consistência das fezes. Para essa avaliação, a escala de Bristol foi a mais utilizada (Han *et al.*, 2017; Oh *et al.*, 2019; Lyra *et al.*, 2016; Hod *et al.*, 2018; Yoon *et al.*, 2014).

O escore de severidade de Francis foi utilizado em dois estudos (Stevenson *et al.*, 2019; Niv *et al.*, 2016) para avaliar a gravidade dos sintomas gastrointestinais, bem como o QoL (*Quality of life*) que é um instrumento de avaliação da qualidade de vida (Niv *et al.*, 2016; Pinto-Sanchez *et al.*, 2017). Alguns outros instrumentos foram utilizados pra avaliar o estado psicológico dos indivíduos, sendo esses o inventário de depressão de Beck (do inglês *Beck Depression Inventory – BDI*), escores de ansiedade e depressão (do inglês, *Hospital Anxiety and Depression – HAD*) e Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) (Han *et al.*, 2017; Pinto-Sanchez *et al.*, 2017).

Em relação ao uso dos prebióticos e probióticos, apenas um estudo utilizou prebiótico, o PHGG (Sunfiber), que foi usado por 12 semanas e causou melhora nas pontuações de inchaço e dor, mantendo-se por 4 semanas após o fim do tratamento. No entanto, não teve nenhum efeito na qualidade de vida do paciente (Niv *et al.*, 2016).

Em uma meta-análise realizada por Asha & Khalil (2020), viu-se que os benefícios dos prebióticos, como fruto-oligossacarídeos e goma guar parcialmente hidrolisada, não foram significativos, e o papel dos prebióticos na melhora dos sintomas da SII ainda são controversos, uma vez que a maioria deles são monossacarídeos, dissacarídeos, polióis e oligossacarídeos fermentáveis. Esses compostos, incluindo frutose e frutanos, não possuem boa absorção no intestino delgado e sofrem fermentação, intensificando, portanto, os sintomas da SII.

Os estudos que utilizaram os probióticos *Escherichia coli* Nissle 1917 (Kruis *et al.*, 2012), *S. cerevisiae* CNCM I-3856 (Chambrun *et al.*, 2015), *Duolac Care* (Han *et al.*, 2017), *L. salivarius*, *L. plantarum*, *L. paracasei* (Oh *et al.*, 2019) e *LacClean Gold-S* multiespécies (Yoon *et al.*, 2014) observaram melhora significativa na intensidade e frequência da dor, náuseas, flatulência, desconforto abdominal e morfologia das fezes.

Além da melhora dos sintomas, o uso do probiótico com *Escherichia coli* Nissle 1917 (Kruis *et al.*, 2012), também teve resultado positivo em relação a qualidade de vida relacionada a saúde do paciente, e o estudo que utilizou o *Bifidobacterium longum* NCC3001 (BL) obteve efeito benéfico, de longa duração, em comorbidades leves a moderadas em relação a depressão (Pinto-Sanchez *et al.*, 2017).

Em uma revisão sistemática, os efeitos dos probióticos com múltiplas bactérias, foram mais evidentes e benéficos do que os com bactérias isoladas na melhora dos sintomas da SII (Costa *et al.*, 2020). Os probióticos podem reduzir a hipersensibilidade visceral associada à inflamação, ao estresse psicológico e alterar a fermentação colônica, estabilizando

a microbiota. No entanto, os probióticos têm características individuais, e, como os pacientes com SII são heterogêneos, o seu efeito será diferente em cada indivíduo (Costa *et al.*, 2020).

Em dois estudos, os probióticos *Lactobacillus plantarum* 299v e *Lactobacillus casei* Shirota não apresentaram efeito ou melhora significativa nos sintomas da SII durante ou após o tratamento (Thijssen *et al.*, 2016; Stevenson *et al.*, 2019). Esse resultado diverge do encontrado em estudo de revisão sistemática com meta-análise realizado por Asha & Khalil (2020), no qual o uso dos produtos contendo *Lactobacillus* resultaram na redução da dor intensa e em uma melhora na qualidade de vida.

Em suma, observa-se que a maioria dos ensaios clínicos analisaram o uso de probióticos e obtiveram resultados positivos na melhora dos sintomas, qualidade de vida e comorbidades como a depressão. Apenas dois artigos dos onze, não tiveram nenhum efeito durante o tratamento. Quanto ao uso dos prebióticos, a inclusão de apenas um artigo neste trabalho limita uma avaliação generalizada desses compostos na SII, apesar de ter apresentado resultados positivos nos sintomas da doença.

3.3.3 Doença Inflamatória Intestinal (DII)

A DII é a denominação geral que designa complexas condições inflamatórias crônicas que podem afetar todo o trato gastrointestinal, compreendendo a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU) (Orel & Trop, 2014). Estas doenças possuem etiologia multifatorial com envolvimento ambiental, genético e imunológico (Marion-Letellier *et al.*, 2016). Uma resposta imune desordenada a microrganismos intestinais em indivíduos geneticamente predispostos pode desempenhar um fator importante na gênese dessas patologias (Orel & Trop, 2014). No Quadro 3, encontram-se os estudos que avaliaram os efeitos dos prebióticos e probióticos na DII.

Quadro 3. Estudos sobre a utilização e efeitos dos probióticos e prebióticos na doença inflamatória intestinal.

Ref.	Tipo de estudo/ Amostra/País	Patologia/ atividade/ remissão	Prebióticos e Probióticos	Efeitos
Shadnoush <i>et al.</i> , (2015)	Ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo. 260 participantes completaram o estudo: 86 tratamento e 90 no grupo placebo + 84 pacientes saudáveis no grupo controle, de ambos os sexos. Idade média (36,63 ± 9,07 anos – grupo tratamento) (37,67 ± 8,02 anos – grupo placebo) (38,67 ± 10,32 anos – grupo controle). Irã	RCU em remissão (CDAI ≤ 4); DC em remissão (CDAI ≤ 150)	250g/dia por 8 semanas de Iogurte probiótico, contendo <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 e <i>Bifidobacterium animalis</i> BB-12 (10 ⁶ UFC/g de iogurte). Placebo: 250g/dia de iogurte sem probióticos por 8 semanas. Grupo controle: iogurte probiótico 250g/dia por 8 semanas. Todos os participantes foram orientados a manter seu estilo de vida prévio.	Houve melhora da função intestinal, com aumento do número de <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium</i> , e diminuição na concentração de <i>Bacteroides</i> no intestino e cólon no grupo DII em tratamento com o iogurte probiótico. Não foram relatados efeitos adversos durante o período de tratamento com os probióticos.
Bjarnason <i>et al.</i> , (2019)	Ensaio clínico unicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. 143 pacientes: Grupo RCU – 40 tratamento e 41 placebo; Grupo DC – 33 tratamento e 29 placebo. Ambos os sexos Idades (18 a 70 anos). Reino Unido	RCU em remissão (< 5 no índice de Harvey - Bradshaw e ≤ 4 no índice Truelove-Witts), DC em remissão (CDAI <150).	1 mL/ kg todas as manhãs em jejum por 4 semanas de Probiótico Symprove (Symprove Ltd, Farnham, Surrey UK) é um suplemento alimentar que contém 4 cepas de bactérias de ocorrência natural: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> NCIMB 30174, <i>Lactobacillus plantarum</i> NCIMB 30173, <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCIMB 30175 e <i>Enterococcus faecium</i> NCIMB	Não foram observadas mudanças significativas na qualidade de vida dos pacientes, quando comparada ao placebo. Nenhuma mudança significativa foi observada nos exames bioquímicos. Houve diminuição da inflamação intestinal apenas em pacientes com RCU, observada após análises <i>post-hoc</i> das mudanças sequenciais na calprotectina fecal. Não foram relatados efeitos adversos.

			<p>30176 em uma suspensão à base de água, de extrato de cevada, com cada 50 mL/dose contendo cerca de 10^9 bactérias vivas</p> <p>Placebo: líquido idêntico na aparência e sabor, contendo água. Administrado da mesma forma e pelo mesmo período.</p>	
Yilmaz <i>et al.</i> , (2019)	<p>Ensaio clínico randomizado, aberto, prospectivo, unicêntrico. 45 pacientes: 25 tratamento e 20 no grupo controle, de ambos os sexos. Pacientes com RCU (entre 19 e 68 anos) e DC (entre 24 e 65 anos). Turquia</p>	<p>DC (CDAI <450) RCU (relata uso do índice Truelove-Witts, mas não especifica qual o resultado).</p>	<p>400 mL, 2x/dia de Kefir, por 4 semanas. Grupo tratamento: Kefir (contendo $2,0 \times 10^{10}$ UFC/ mL de <i>Lactobacillus</i> viáveis). O grupo de controle não consumiu placebo porque não foi possível preparar um produto controle com sabor e textura semelhantes aos do Kefir.</p>	<p>Houve redução significativa nos níveis de PCR nos pacientes com DC ($p=0,015$). A quantidade de <i>Lactobacillus</i> nas fezes de todos os pacientes ao final do tratamento variou entre 10^4 e 10^9, sendo considerada significativa. Foi observado, ainda, redução nos escores de dor abdominal e inchaço no grupo tratamento, quando comparado ao controle. De um modo geral, houve modulação da microbiota intestinal com o consumo de Kefir e melhora da qualidade de vida dos paciente em curto prazo. Não foram relatados efeitos adversos durante o período de tratamento com os probióticos.</p>
Bourreille <i>et al.</i> , (2013)	<p>Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. 165 pacientes foram randomizados, com 84 no grupo tratamento e 81 no grupo placebo. Seis pacientes não tinham dados para avaliação do efeito do produto em estudo e</p>	<p>DC (Índice de Harvey - Bradshaw superior a 4 pontos e CDAI <150).</p>	<p>1 g/dia por 52 semanas de <i>Saccharomyces boulardii</i> (levedura probiótica não patogênica). Placebo: não especificado.</p>	<p>Embora bem tolerada, não mostrou nenhum efeito benéfico como uma terapia preventiva em pacientes com DC moderadamente grave.</p>

	foram excluídos da população mITT. A eficácia foi avaliada em 159 pacientes restantes, 80 dos quais foram alocados para o tratamento (37,9 ±14,2 anos) e 79 para o grupo placebo (35,9±13,2 anos), de ambos os sexos. França			
Tamaki <i>et al.</i> , (2016)	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. 56 pacientes: 28 no grupo tratamento (44,9 ± 14,5) e 28 no grupo placebo (45,5 ± 13,8), de ambos os sexos. Japão	RCU leve a moderada (CDAI 3-9).	3x/dia por 8 semanas do probiótico (2 - 3 × 10 ¹¹ <i>Bifidobacterium longum</i> BB536 viável liofilizado). Placebo: dextrina, na mesma forma e tempo de administração.	Houve redução nos escores de atividade da doença no grupo tratamento, mas as diferenças não foram significativas quando comparadas ao grupo placebo. Além disso, ocorreu melhora nos sintomas clínicos e achados endoscópicos em pacientes japoneses com RCU leve a moderada. Não foram relatados efeitos adversos graves ao longo do tratamento.
Matsuoka <i>et al.</i> , (2018)	Estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego de grupos paralelos. 192 pacientes completaram o estudo: 97 no grupo tratamento e 95 no controle, de ambos os sexos (entre 20 e 70 anos). Japão	RCU em remissão (escala DAI 0 e escore endoscópico 0 ou 1).	100 mL, 1x/dia de Yakult contendo <i>Bifidobacterium breve</i> (10 bilhões de bactérias) e <i>Lactobacillus acidophilus</i> (1 bilhão de bactérias - Mil-Mil), por 48 semanas. Placebo: recebeu bebida energética idêntica ao do tratamento, na mesma dosagem e tempo.	O tratamento com o probiótico não apresentou efeito sobre o tempo de recidiva em pacientes com colite ulcerativa, bem como nas pontuações da escala Sutherland DAI, incluindo frequência das fezes, sangramento retal e avaliação médica da atividade da doença em comparação ao placebo.
Wildt <i>et al.</i> , (2011)	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. 32 pacientes (20 tratamento e 12 placebo), de	RCU em remissão, índice de atividade de colite clínica simples (SCCAI) com pontuação ≤ 4.	2 cápsulas, 3x/dia por 52 semanas de Probio-Tec AB-25, uma mistura de <i>L. acidophilus</i> cepa LA-5 e <i>B. animalis subsp. lactis</i> estirpe BB-12 (Uma	Os resultados com as doses e cepas bacterianas usadas, mostraram menos recaídas e períodos de remissão mais longos no grupo tratamento, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas. Porém, o estudo ficou limitado

	ambos os sexos (entre 23 e 68 anos). Dinamarca		cápsula continha $1,25 \times 10^{10}$ UFC de cada bactéria levando a uma distribuição total de $2,5 \times 10^{10}$ UFC em cada cápsula). Placebo: não especificado (idêntico em aparência, tamanho e sabor).	estatisticamente devido ao tamanho pequeno do grupo placebo e uma taxa de recaída maior do que o esperado. Portanto, os resultados deste estudo não podem excluir o Probio-Tec AB-25 como sendo melhor que o placebo para manter a remissão na RCU. Além disso, a eficácia dos probióticos pode variar de acordo com a extensão da colite.
Yasueda <i>et al.</i> , (2016)	Estudo randomizado e controlado por placebo. 17 pacientes (9 tratamento e 7 placebo), de ambos os sexos, idade média (anos, ponto recrutado): tratamento 47 (25) e placebo 34 (48). Japão	Pacientes com RCU com agendamento para anastomose anal com bolsa ileal (IPAA).	3 comprimidos, 3x/dia, por 24 meses de MIYA-BM® via oral. MIYA-BM® (<i>Miyarisan Pharmaceutical Co., Ltd.</i> , Tóquio, Japão), contém 20 mg de <i>Clostridium butyricum</i> MIYARI (CBM). Placebo: lactose, mesma forma e tempo de administração.	Sugerem que a terapia probiótica com CBM alcançou resultados favoráveis com efeitos colaterais mínimos e pode ser uma terapia complementar útil para a prevenção de bolsite em pacientes com RCU que foram submetidos a IPAA.
Preter <i>et al.</i> , (2013)	Ensaio duplo-cego randomizado controlado por placebo. 56 pacientes finalizaram a pesquisa: 31 tratamento e 25 placebo, de ambos os sexos (entre 30 e 51 anos). Bélgica	DC inativa, leve e moderada (índice Harvey-Bradshaw de 0 a 12).	10 g, 2x/dia do prebiótico OF-IN (ORAFIT Synergy-1, mistura de inulina e oligofrutose), por 4 semanas. Grupo placebo: Maltodextrina, mesma dose e tempo.	Houve um aumento significativo no número de <i>B. longum</i> no grupo tratamento [(n = 25): p= 0,03], com diminuição de <i>R. gnavus</i> [(n = 21): p= 0,03]. Além disso, uma correlação positiva entre melhora na atividade da doença e aumento no número de <i>B. longum</i> foi encontrada em pacientes que receberam OF-IN (ρ de Spearman = 0,894, p = 0,02). No grupo placebo, nenhuma mudança significativa na microbiota ou na atividade clínica foi encontrada após a intervenção de 4 semanas. A modulação na composição da microbiota intestinal repercutiu, também, no aumento das concentrações de butirato, que exibe propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Elevação na produção de acetaldéido também foi observada no grupo tratamento.

				Houve efeito adverso em 10 pacientes do grupo tratamento e 3 do grupo placebo, mas não foi especificado.
--	--	--	--	--

Fonte: Elaborado pelos autores a partir da literatura analisada. FOS = Fruto-oligossacarídeos; DC = Doença de Crohn; RCU = Retocolite Ulcerativa.

Ao todo nove artigos se encaixaram nos critérios de inclusão para análise, com intervenções que variaram entre 4 semanas e 24 meses (Quadro 3). Dois trabalhos focaram na DC, quatro na RCU e três, em ambas, com um total de 960 indivíduos diagnosticados com DII. Oito estudos avaliaram a ação de probióticos na microbiota intestinal (Shadnoush *et al.*, 2015; Yılmaz *et al.*, 2019; Yasueda *et al.*, 2016), na qualidade de vida e inflamação (Bjarnason *et al.*, 2019), nos sintomas (Yılmaz *et al.*, 2019), na prevenção de recidiva (Bourreille *et al.*, 2013), na indução da remissão (Tamaki *et al.*, 2016), e na manutenção da remissão da doença (Matsuoka *et al.*, 2018). Apenas um estudo trabalhou com prebiótico, avaliando seu impacto no perfil metabólico (Preter *et al.*, 2013).

O Índice de Atividade da Doença (do inglês *Clinical Disease Activity Index –CDAI*), assim como amostras de sangue e de fezes foram os meios mais utilizados para mensurar as respostas aos tratamentos. Dentre os parâmetros mais analisados, estão a proteína C reativa (PCR), verificada em sete estudos (Shadnoush *et al.*, 2015; Bjarnason *et al.*, 2019; Yılmaz *et al.*, 2019; Bourreille *et al.*, 2013; Matsuoka *et al.*, 2018; Wildt *et al.*, 2011; Yasueda *et al.*, 2016); a velocidade de hemossedimentação (VHS) em três estudos (Bjarnason *et al.*, 2019; Yılmaz *et al.*, 2019; Bourreille *et al.*, 2013) e a hemoglobina (Hb), em três estudos (Yılmaz *et al.*, 2019; Wildt *et al.*, 2011; Yasueda *et al.*, 2016). Exames clínicos e físicos, questionários de saúde geral, de sintomas, de qualidade de vida e de hábitos intestinais, assim como a investigação da função hepática e renal também foram avaliadas.

Outros parâmetros analisados foram hemograma completo, contagem de leucócitos, albumina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), nitrogênio ureico, creatinina e calprotectina. Um estudo utilizou, ainda, o exame colonoscópico (Tamaki *et al.*, 2016) e outro a sigmoidoscopia (Wildt *et al.*, 2011).

A associação de cepas de *Lactobacillus (acidophilus, rhamnosus e plantarum)* com *Enterococcus faecium* promoveu diminuição da inflamação intestinal em pacientes com RCU (Bjarnason *et al.*, 2019); e *Lactobacillus acidophilus* com *Bifidobacterium animalis* BB-12 aumentou a concentração intestinal dessas bactérias ácido-láticas, reduzindo a concentração de *Bacteroides* no intestino e cólon, com melhora na função intestinal de pacientes com DC e

RCU em remissão (Shadnoush *et al.*, 2015). Em um trabalho, a associação de *Lactobacillus acidophilus* com *Bifidobacterium breve* não provocou efeitos no tempo de recidiva da RCU e sintomas da doença (Matsuoka *et al.*, 2018).

O Kefir contendo cepas de *Lactobacillus* utilizado em um dos estudos apresentou resultados significativos ($p = 0,012$) na melhora da função intestinal e sintomas de dor e inchaço, principalmente, em pacientes com DC (Yilmaz *et al.*, 2019). Além disso, foram observadas mudanças significativas nos parâmetros bioquímicos, com diminuição na VHS e PCR, bem como aumento na Hb. A qualidade de vida dos pacientes também melhorou em relação a do grupo controle (Yilmaz *et al.*, 2019).

A ingestão do probiótico *Bifidobacterium longum* BB536, por 8 semanas, causou diminuição significativa nas pontuações da atividade da RCU ($3,8 \pm 0,4$ no início do estudo *vs* $2,6 \pm 0,4$ na semana 8; $p < 0,01$). Neste mesmo grupo observou-se uma redução significativa no sangramento retal ($0,79 \pm 0,19$ no início do estudo *vs* $0,5 \pm 0,17$ na semana 8; $p = 0,038$) e na inflamação da mucosa ($2,23 \pm 0,51$ no início do estudo *vs* $1,73 \pm 0,6$ na semana 8; $p=0,017$), quando comparado ao grupo placebo (Tamaki *et al.*, 2016).

Um artigo avaliou o uso de *Saccharomyces boulardii* em pacientes com DC moderadamente grave, mas nenhum efeito foi encontrado (Bourreille *et al.*, 2013). Porém, uma combinação entre *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* e VSL#3 tem mostrado efeito benéfico em pacientes com DC, e o probiótico VSL#3 na RCU, através da restauração da microbiota intestinal, regulação da barreira imune do intestino e outros mecanismos (Ganji-Arjenaki & Rafieian-Kopaei, 2018).

O uso do prebiótico OF-IN (ORAFIT Synergy-1, mistura de inulina e oligofrutose) foi capaz de aumentar o número de *B. longum* em pacientes com DC (R de Spearman= 0,894, $p = 0,02$). Observou-se correlação positiva entre esse aumento e a melhora na atividade da doença nesses pacientes (R de Spearman = 0,894, $p = 0,02$) (Preter *et al.*, (2013).

O uso de probióticos e prebióticos tem mostrado melhores efeitos na RCU quando comparado com a DC, apesar da necessidade de mais trabalhos a fim de identificar quais cepas são mais eficazes (Oliveira & González-Molero, 2016). No presente trabalho, dos três artigos que avaliaram os efeitos de probióticos na DII, os principais resultados foram na modulação da microbiota (Shadnoush *et al.*, 2015; Yilmaz *et al.*, 2019) e na redução dos sintomas (Yilmaz *et al.*, 2019), enquanto a redução da inflamação mucosa foi observada apenas em pacientes com RCU (Bjarnason *et al.*, 2019). Dois estudos avaliaram efeitos somente na DC (Bourreille *et al.*, 2013; Preter *et al.*, 2013) e apenas um obteve achados positivos (Preter *et al.*, 2013). Dois entre os que pesquisaram apenas RCU relataram

resultados positivos (Tamaki *et al.*, 2016; Yasueda *et al.*, 2016). Assim, pode-se inferir que a quantidade de efeitos positivos foram discretamente maiores para a RCU em relação à DC.

A combinação de probióticos e alguns prebióticos como cevada germinada, *psyllium* e FOS mostram bons resultados no tratamento da RCU, entretanto, estes não devem ser indicados na DC por não mostrarem benefícios quanto a sua remissão (Orel & Trop, 2014). O uso do prebiótico OF-IN causou efeito adverso (não especificado) em 10 pacientes com DC, porém mostrou efeitos positivos na modulação intestinal e melhora na atividade da doença em 21 pacientes (Preter *et al.*, 2013).

Os artigos da presente revisão mostram, em sua maioria, resultados favoráveis ao uso de probióticos e prebióticos na DII, de modo que a literatura analisada revela cepas promissoras, tais como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus faecium* (DC e RCU) e *Clostridium butyricum* (RCU).

4. Considerações Finais

O uso de prebióticos e probióticos pode trazer tanto benefícios preventivos quanto terapêuticos à saúde intestinal, agindo de forma a melhorar a composição da microbiota com influências importantes na imunidade e processos metabólicos do hospedeiro. A utilização de prebióticos, como a inulina na CIC, tem mostrado efeitos benéficos na consistência das fezes, frequência e esforço nas evacuações, enquanto o uso de probióticos, além de promover melhora nesses parâmetros, também aumentou o peristaltismo intestinal e causou alterações na microbiota com aumento de cepas benéficas, tais como bifidobactérias e *Lactobacillus plantarum*. Na SII, o uso de probióticos, de modo geral, causou melhora significativa na intensidade e frequência da dor, náuseas, flatulência, desconforto abdominal e morfologia das fezes, bem como na qualidade de vida e comorbidades como a depressão. O prebiótico PHGG (Sunfiber) mostrou efeito na redução dos sintomas da SII, mas não na qualidade de vida dos pacientes. No entanto, a inclusão de apenas um artigo neste trabalho limita uma avaliação generalizada desses compostos na SII.

O uso de prebióticos e probióticos na DII mostrou efeitos benéficos discretamente maiores para a RCU do que para a DC. A maioria dos ensaios clínicos analisados avaliou o efeito de bactérias do gênero *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Saccharomyces* e *Clostridium*, de forma isolada ou em associação, de modo que as espécies *Enterococcus faecium* (DC e RCU) e *Clostridium butyricum* (RCU), e os gêneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* (DC e RCU) demonstraram-se promissores no tratamento dessas doenças.

Entretanto, mais pesquisas são necessárias, a fim de obter estudos mais homogêneos para o tratamento com probióticos e prebióticos na DC e o uso de prebióticos na SII.

De modo geral, sugerimos que a realização de ensaios clínicos futuros seja pautada em abordagens metodológicas mais homogêneas, com a inserção de escalas, questionários, escores de avaliação de sintomas e exames laboratoriais bem definidos, bem como, maior amostra e/ou tempo de acompanhamento para observação de possíveis efeitos adversos, apesar das limitações no percurso. Além disso, trabalhos que investiguem o mecanismo de ação de prebióticos e cepas específicas nas doenças avaliadas são, também, significativos para melhorar a qualidade das abordagens no tratamento dessas doenças.

Referências

- Agachan, F., Chen, T., Pfeifer, J., Reissman, P., & Wexner, S. D. (1996). A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients. *Diseases of the Colon and Rectum*, 39(6), 681–685.
- Antunes, A., Vinderola, G., Xavier-Santos, D., & Sivieri, K. (2020). Potential contribution of beneficial microbes to face the COVID-19 pandemic. *Food research international*. 136, 109577.
- Ansell, J., Butts, C. A., Paturi, G., Eady, S. L., Wallace, A. J., Hedderley, D., & Geary, R. B. (2015). Kiwifruit-derived supplements increase stool frequency in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition research (New York, N.Y.)*, 35(5), 401–408.
- Asha, M. Z., & Khalil, S. F. (2020). Efficacy and Safety of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 20(1), e13.
- Bakirtzi, K., Law, I. K. M., Xue, X., Iliopoulos, D., Shah, Y. M., Pothoulakis, C. (2016). Neurotensin promotes the development of colitis and intestinal angiogenesis via Hif-1 α miR-210 signaling. *Journal of Immunology*, 196(10), 4311-21.

Bjarnason, I., Sission, G., & Hayee, B. (2019). A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammofarmacologia*, 27:465-473.

Bourreille, A., Cadiot, G., Dreau, G.L., Laharie, D., Beaugerie, L., Dupas, J.L., Marteau, P., Rampal, P., Moyses, D., Saleh, A., Guern, M. E. L., & Galmiche, J.P. (2013). *Saccharomyces boulardii* Does Not Prevent Relapse of Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11:982-987.

Bustamante, M., Oomah, B. D., Oliveira, W. P., Burgos-Díaz, C., Rubilar, M., & Shene, C. (2020). Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract. *Folia microbiologica*. 65(2), 245-264.

Butel, M. J. (2014). Probiotics, gut microbiota and health. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 44(1), 1-8.

Brosseau, C., Selle, A., Palmer, D. J., Prescott, S. L., Barbarot, S., & Bodinier, M. (2019). Prebiotics: Mechanisms and Preventive Effects in Allergy. *Nutrients*, 11(8), 1841.

Chambrun, G. P., Neut, C., Chau, A., Cazaubiel, M., Pelerin, F., Justen, P., & Desreumaux, P. (2015). A randomized clinical trial of *Saccharomyces cerevisiae* versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Digestive and Liver Disease*, 47(2), 119-124.

Chang, L., Di Lorenzo, C., Farrugia, G., Hamilton, F. A., Mawe, G. M., Pasricha, P. J., & Wiley, J. W. (2018). Functional Bowel Disorders: A Roadmap to Guide the Next Generation of Research. *Gastroenterology*, 154(3), 723-735.

Chen, X., Yang, G., Song, J-H., Xu, H., Li, D., Goldsmith, J. et al. (2013). Probiotic yeast inhibits VEGFR signaling and angiogenesis in intestinal inflammation. *PLoS One*. 8(5), e64227.

Chung, W. S., Walker, A. W., Louis, P., Parkhill, J., Vermeiren, J., Bosscher, D., Duncan, S. H., & Flint, H. J. (2016). Modulation of the human gut microbiota by dietary fibres occurs at the species level. *BMC biology*. 14, 3.

Collado Yurrita, L., San Mauro Martín, I., Ciudad-Cabañas, M. J., Calle-Purón, M. E., & Hernández Cabria, M. (2014). Effectiveness of inulin intake on indicators of chronic

constipation; a meta-analysis of controlled randomized clinical trials. *Nutricion Hospitalaria*, 30(2), 244–252.

Costa, S. D. A. L., Almeida, S. L. A. C., Silveira, A. A. D., Guimarães, F. S., Magalhães, G. D., Nether, G. M., ... & de Almeida, Y. A. M. (2020). Uso de probióticos no tratamento de pacientes com síndrome do intestino irritável. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(4), 11047-11060.

Costabile A., Fava F., Røytiö H., Forssten S.D., Olli K., Klievink J., Rowland I.R., Ouwehand A.C., Rastall R.A., Gibson G.R., & Walton, G.E. (2012). Impact of polydextrose on the faecal microbiota: A double-blind, crossover, placebo-controlled feeding study in healthy human subjects. *British Journal of Nutrition*, 108, 471–481.

Crouzet, L., Gaultier, E., Del'Homme, C., Cartier, C., Delmas, E., Dapoigny, M., Fioramonti, J., & Bernalier-Donadille, A. (2013). The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Motil*, 25(4): e272-82.

Dale, H. F., Rasmussen, S. H., Asiller, Ö. Ö., & Lied, G. A. (2019). Probiotics in irritable bowel syndrome: An up-to-date systematic review. *Nutrients*, 11(9), 2048.

Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S. J., Berenjian, A., & Ghasemi, Y. (2019). Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 8(3), 92.

De Nadai, R., de Melo, C., Custódio, J. P., Ferreira, F. B., Clara, A. P. H. S., Trindade, L. Z., ... & Signorelli, I. V. (2018). Transplante de microbiota fecal no tratamento da síndrome do intestino irritável: uma revisão sistemática. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*, 62(3), 156-159.

Didari, T., Solki. S., Mozaffari. S., Nikfar. S., Abdollahi. M. (2014). A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf*. 13, 227–239.

Dimidi, E., Christodoulides, S., Fragkos, K. C., Scott, S. M., & Whelan, K. (2014). The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(4), 1075–1084.

Dimidi, E., Zdanaviciene, A., Christodoulides, S., Taheri, S., Louis, P., Duncan, P. I., Emami, N., Crabbé, R., De Castro, C. A., McLean, P., Bergonzelli, G. E., Whelan, K., & Mark Scott, S. (2019). Randomised clinical trial: *Bifidobacterium lactis* NCC2818 probiotic vs placebo, and impact on gut transit time, symptoms, and gut microbiology in chronic constipation. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 49(3), 251–264.

Ford, A. C., Quigley, E. M., Lacy, B. E., Lembo, A. J., Saito, Y. A., Schiller, L. R., Soffer, E. E., Spiegel, B. M., & Moayyedi, P. (2014). Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 109(10), 1547–1562.

Ganji-Arjenaki, M., & Rafieian-Kopaei, M. (2018). Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *J Cell Physiol.*, 233(3), 2091–2103.

Gibson, G. R., & Roberfroid, M.B. (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J.Nutr.* 125, 1401-1412.

Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K.S., Cani, P.D, Verbeke, K., & Reid, G. (2017). Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 14, 491–502.

Glibowski, P., Skrzypek, M., Ćwiklińska, M., Drozd, M., & Kowalska, A. (2020). Chemical stability of fructans in apple beverages and their influence on chronic constipation. *Food & Function*, 11, 3860-3866.

Gomes, P. C., & Maynard, D. da C. (2020). Relationship between eating habits, probiotic and prebiotic consumption in the profile of the intestinal microbiota: Integrative review. *Research, Society and Development*, 9(8), e718986101.

Han, K., Wang, J., Seo, J. G., & Kim, H. (2017). Efficacy of double-coated probiotics for irritable bowel syndrome: a randomized double-blind controlled trial. *Journal of Gastroenterology*, 52(4), 432-443.

- Harper, A., Naghibi, M. M., & Garcha, D. (2018). The role of bacteria, probiotics and diet in irritable bowel syndrome. *Foods*, 7(2), 13.
- Hod, K., Dekel, R., Aviv Cohen, N., Sperber, A., Ron, Y., Boaz, M., ... & Maharshak, N. (2018). The effect of a multispecies probiotic on microbiota composition in a clinical trial of patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, 30(12), e13456.
- Ibarra, A., Latreille-Barbier, M., Donazzolo, Y., Pelletier, X., & Ouwehand, A. C. (2018). 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*, 9(3), 236–251.
- Jayasimhan, S., Yap, N. Y., Roest, Y., Rajandram, R., & Chin, K. F. (2013). Efficacy of microbial cell preparation in improving chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland), 32(6), 928–934.
- Kerry, R.G., Patra, J.K., Gouda, S., Park, Y., Shin, H.-S., & Das, G. (2018). Benefaction of probiotics for human health: A review. *Journal of Food and Drug Analysis*, 26(3), 927-939.
- Kruis, W., Chrubasik, S., Boehm, S., Stange, C., & Schulze, J. (2012). A double-blind placebo-controlled trial to study therapeutic effects of probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 in subgroups of patients with irritable bowel syndrome. *International journal of colorectal disease*, 27(4), 467-474.
- Lewis, S. J., & Heaton, K. W. (1997). Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 32(9), 920–924.
- Lyra, A., Hillilä, M., Huttunen, T., Männikkö, S., Taalikka, M., Tennilä, J., ... & Veijola, L. (2016). Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World Journal of Gastroenterology*, 22(48), 10631.
- Louis, P., Flint, H. J., & Michel, C. (2016). How to Manipulate the Microbiota: Prebiotics. *Advances in experimental medicine and biology*, 902, 119–142.

- Magro, D. O., de Oliveira, L. M., Bernasconi, I., Ruela, M., Credidio, L., Barcelos, I. K., Leal, R. F., Ayrizono, M., Fagundes, J. J., Teixeira, L., Ouwehand, A. C., & Coy, C. S. (2014). Effect of yogurt containing polydextrose, *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* HN019: a randomized, double-blind, controlled study in chronic constipation. *Nutrition journal*, 13, 75.
- Marion-Letellier, R., Savoye, G., & Ghosh, S. (2016). IBD: In Food We Trust. *Journal of Crohn's and Colitis*. 10(11), 1351–1361.
- Martín, R. & Langella, P. (2019). Emerging Health Concepts in the Probiotics Field: Streamlining the Definitions. *Frontiers and Microbiology*, 10, 1047.
- Matsuoka, K., Uemura, Y., Kanai, T., Kunisaki, R., Suzuki, Y., Yokoyama, K., Yoshimura, N., & Hibi, T. (2018). Efficacy of *Bifidobacterium breve* Fermented Milk in Maintaining Remission of Ulcerative Colitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 63(7), 1910–1919.
- McKenney, P.T., & Pamer, E.G. (2015). From hype to hope: the gut microbiota in enteric infectious disease. *Cell*. 163(6), 1326-1332.
- Mendonça, A. P. M. D., Yamashita, L. M., Silva, E. D., Solar, I., Santos, L. A. O., & Vasques, A. C. J. (2020). Estado nutricional, qualidade de vida e hábitos de vida em mulheres com síndrome do intestino irritável: um estudo caso-controle. *Arquivos de Gastroenterologia*, 57(2), 114-120.
- Micka, A., Siepelmeyer, A., Holz, A., Theis, S., & Schön, C. (2017). Effect of consumption of chicory inulin on bowel function in healthy subjects with constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 68(1), 82–89.
- Milani, C., Ferrario, C., Turrone, F., Duranti, S., Mangifesta, M., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2016). The human gut microbiota and its interactive connections to diet. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 29(5), 539-546.
- Miller, L. E., Zimmermann, A. K., & Ouwehand, A. C. (2016). Contemporary meta-analysis of short-term probiotic consumption on gastrointestinal transit. *World Journal of Gastroenterology*, 22(21), 5122–5131.

Nath, A., Molnár, M. A., Csighy, A., Kőszegi, K., Galambos, I., Huszár, K. P., Koris, A., & Vatai, G. (2018). Biological Activities of Lactose-Based Prebiotics and Symbiosis with Probiotics on Controlling Osteoporosis, Blood-Lipid and Glucose Levels. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 54(6), 98.

Niv, E., Halak, A., Tiomny, E., Yanai, H., Strul, H., Naftali, T., & Vaisman, N. (2016). Randomized clinical study: Partially hydrolyzed guar gum (PHGG) versus placebo in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Nutrition & Metabolism*, 13(1), 1-7.

Oh, J. H., Jang, Y. S., Kang, D., Chang, D. K., & Min, Y. W. (2019). Efficacy and Safety of New Lactobacilli Probiotics for Unconstipated Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 11(12), 2887.

Ojetti, V., Ianiro, G., Tortora, A., D'Angelo, G., Di Rienzo, T. A., Bibbò, S., Migneco, A., & Gasbarrini, A. (2014). The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 23(4), 387–391.

Olveira, G., & González-Molero, I. (2016). Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinol y Nutr.*, 63(9), 482–94.

Orel, R., & Trop, T. K. (2014). Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 20(33), 11505–24.

Parker, E. A., Roy, T., D'Adamo, C. R., & Wieland, L.S. (2018). Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. *Nutrition*. 45, 125-134.

Patel, R., & DuPont, H. L. (2015). New Approaches for Bacteriotherapy: Prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis*. 60(2), 108–121.

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Santa Maria, RS: UFSM, NTE. Recuperado de https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.

- Pinto-Sanchez, M. I., Hall, G. B., Ghajar, K., Nardelli, A., Bolino, C., Lau, J. T., ... & Traynor, J. (2017). Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 153(2), 448-459.
- Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.). 10(suppl.1), S49–S66.
- Preter, V.D., Joossens, M., Ballet, V., Shkedy, Z., Rutgeerts, P., Vermeire, S., & Verbeke, K. (2013). Metabolic Profiling of the Impact of Oligofructose Enriched Inulin in Crohn's Disease Patients: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 4 (1), e30 – e30.
- Rajilić-Stojanović, M., Smidt, H., & de Vos, W. M. (2007). Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited. *Environmental microbiology*. 9(9), 2125–2136.
- Reid, G. (2016). Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 30(1), 17-25.
- Roberfroid, M., Gibson, G. R., Hoyles, L., McCartney, A.L., Rastall, R., Rowland, I., Wolvers, D., Watzl, B., Szajewska, H., Stahl, B., Guarner, F., Respondek, F., Whelan, K., Coxam, V., Davicco, M. J., Léotoing, L., Wittrant, Y., Delzenne, N. M., Cani, P. D., Neyrinck, A.M., & Meheust, A. (2010). Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *British Journal of Nutrition*, 104 (Suppl. 2), S1-S63.
- Sanders, M. E., Merenstein, D. J., Reid, G., Gibson, G. R., & Rastall, R. A. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 16, 605–616.
- Sant'Anna, M. S. L., Rodrigues, V. C., Araújo, T. F., Oliveira, T. T., Peluzio, M.C. G., Ferreira, C. L. L. F. (2015). Yacon-Based product in the modulation of intestinal constipation. *Journal of Medicinal Food*, 18(9), 980-986.
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS biology*. 14(8), e1002533.

Scott, K. P., Martin, J. C., Duncan, S. H., & Flint, H. J. (2014). Prebiotic stimulation of human colonic butyrate-producing bacteria and bifidobacteria, in vitro. *FEMS microbiology ecology*, 87(1), 30–40.

Shadnoush, M., Hosseini, R.S., Khalilnezhad, A., Navai, L., Goudarzi, H., & Vaezjalali, M. (2015). Effects of Probiotics on Gut Microbiota in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *J Gastroenterol.*, 65(4):215-221.

Sharma, A., & Rao, S. (2017). Constipation: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 239, 59–74.

Silveira, R. C. C. P. (2005). *O cuidado da enfermagem e o cateter de Hickman: a busca de evidências* (Dissertação de mestrado). Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, São Paulo, SP, Brasil. Recuperado de <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde-15082007-153503/publico/RenataCristinadeCamposPereiraSilveira.pdf>

Staudacher, H. M., Whelan, K. (2016). Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet. *Proc Nutr Soc.*, 75(3), 306-18.

Stevenson, C., Blaauw, R., Fredericks, E., Visser, J., & Roux, S. (2019). Probiotic effect and dietary correlations on faecal microbiota profiles in irritable bowel syndrome. *South African Journal of Clinical Nutrition*, 1-6.

Tamaki, H., Nakase, H., Inoue, S., Kawanami, C., Itani, T., Ohana, M., Kusaka, T., Uose, S., Hisatsune, H., Tojo, M., Noda, T., Arasawa, S., Izuta, M., Kubo, A., Ogawa, C., Matsunaka, T., & Shibatouge, M. (2016). Efficacy of probiotic treatment with *Bifidobacterium longum* 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial. *Digestive Endoscopy*, 28, 67–74.

Thijssen, A. Y., Clemens, C. H., Vankerckhoven, V., Goossens, H., Jonkers, D. M., & Masclee, A. A. (2016). Efficacy of *Lactobacillus casei* Shirota for patients with irritable bowel syndrome. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 28(1), 8-14.

Tzounis, X., Rodriguez-Mateos, A., Vulevic, J., Gibson, G. R., Kwik-Urbe, C., & Spencer, J. P. (2011). Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a

randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. *The American journal of clinical nutrition*. 93(1), 62–72.

Wang, H., Gao, K., Wen, K., Allen, I. C., Li, G., Zhang, W., Kocher, J., Yang, X., Giri-Rachman, E., Li, G. H., Clark-Deener, S., & Yuan, L. (2016). *Lactobacillus rhamnosus* GG modulates innate signaling pathway and cytokine responses to rotavirus vaccine in intestinal mononuclear cells of gnotobiotic pigs transplanted with human gut microbiota. *BMC microbiology*. 16(1), 109.

Whisner, C. M., & Castillo, L. F. (2018). Prebiotics, Bone and Mineral Metabolism. *Calcified tissue international*. 102(4), 443–479.

Wildt, S., Nordgaard, I., Hansen, U., Brockmann, E., Rumessen, J.J. (2011). A randomised double-blind placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Journal of Crohn and Colitis*, 5(2), 115–121.

World Gastroenterology Organization Practice Guidelines. (2015). *Síndrome do intestino irritável: uma Perspectiva Mundial*. WGO Global Guidelines. Recuperado de <https://www.worldgastroenterology.org>.

World Health Organization - WHO. Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO. (2001). *Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria*. Córdoba: Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Recuperado de <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>.

Yasueda, A., Mizushima, T., Nezu, R., Sumi, R., Tanaka, M., Nishimura, J., Kai, Y., Hirota, M., Osawa, H., Nakajima, K., Mori, M., & Ito, T. (2016). The effect of *Clostridium utyricum* MIYAIRI on the prevention of pouchitis and alteration of the microbiota profile in patients with ulcerative colitis. *Surgery Today*, 46,939–949

Yatsunencko, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R. N., Anokhin, A. P., Heath, A. C., Warner, B., Reeder, J., Kuczynski, J., Caporaso, J. G., Lozupone, C. A., Lauber, C., Clemente, J. C.,

Knights, D., Knight, R., ... Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 486(7402), 222–227.

Yılmaz, İ., Dolar, M.E., & Özpınar, H. (2019). Effect of administering kefir on the changes in fecal microbiota and symptoms of inflammatory bowel disease: A randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol*. 30(3): 242-53.

Yoon, J. S., Sohn, W., Lee, O. Y., Lee, S. P., Lee, K. N., Jun, D. W., ... & Seo, J. G. (2014). Effect of multispecies probiotics on irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 29(1), 52-59.

Yoon, J. Y., Cha, J. M., Oh, J. K., Tan, P. L., Kim, S. H., Kwak, M. S., Jeon, J. W., & Shin, H. P. (2018). Probiotics Ameliorate Stool Consistency in Patients with Chronic Constipation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Digestive Diseases and Sciences*, 63(10), 2754–2764.

Ze, X., Duncan, S. H., Louis, P., & Flint, H. J. (2012). *Ruminococcus bromii* is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *The ISME journal*. 6(8), 1535–1543.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Chayane Gomes Marques – 18%

Edna Milene Ribeiro Maia da Cruz – 13%

Valeria Mendes Bezerra – 13%

Joana Talita Galdino Costa – 8%

Sandra Machado Lira – 8%

Marcelo Oliveira Holanda – 8%

José Ytalo Gomes da Silva – 8%

Natália do Vale Canabrava – 8%

Bruno Bezerra da Silva – 8%

Maria Izabel Florindo Guedes – 8%