

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

Sofia Steinmetz de Souza

**Efeito dos Prebióticos e Simbióticos carregados em Alimentos sobre a Síndrome do
Intestino Irritável: Uma revisão sistemática**

Florianópolis

2021

Sofia Steinmetz de Souza

Efeito dos Prebióticos e Simbióticos Carreados em Alimentos sobre a Síndrome do Intestino Irritável: Uma revisão sistemática.

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.
Orientador: Profa. Dra. Silvani Verruck

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

de Souza, Sofia

Efeito dos Prebióticos e Simbióticos carreados em Alimentos sobre a Síndrome do Intestino Irritável : Uma revisão sistemática / Sofia de Souza ; orientador, Silvani Verruck, 2021.

37 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Síndrome do Intestino Irritável. 3. Prebióticos. 4. Simbióticos. I. Verruck, Silvani. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Sofia Steinmetz de Souza

Efeito dos Prebióticos e Simbióticos Carreados em Alimentos sobre a Síndrome do Intestino Irritável: Uma revisão sistemática.

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Farmacêutico” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia

Florianópolis, 20 de setembro de 2021.

Prof^a Dr^a. Liliete Canes Souza Cordeiro
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof^a. Silvani Verruck, Dr^a. em Ciência dos Alimentos
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Juliano de Dea Lindner, Dr. em Ciência e Tecnologia de Alimentos
Avaliador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^a. Carlise Beddin Fritzen-Freire Dr^a. em Ciência dos Alimentos
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

Nada seria possível se não fossem as pessoas que estiveram comigo durante a caminhada.

Agradeço a **minha família**, sem eles eu jamais poderia ter me dedicado integralmente aos estudos e não seria quem sou hoje. Especialmente a minha **mãe** pela capacidade de acolher e escutar como mais ninguém, a meu **pai** pelo ensinamento de perseverar, a minha **irmã** por me entender como mais ninguém e me ensinar a servir as pessoas a minha volta e aos **meus tios** que fizeram incontáveis mudanças durante esses seis anos de graduação.

Agradeço aos **amigos**, todas as conversas, conselhos e risadas tornaram a jornada mais leve. Em especial um muito obrigada a **CRU Campus** que foi responsável por me ensinar o valor de uma comunidade acolhedora e me lembrar do que é mais importante.

Agradeço à **Universidade Federal de Santa Catarina** por me garantir um ensino público e de excelente qualidade em todos os aspectos.

Agradeço aos **professores** do Curso de Farmácia UFSC. Em especial a todos aqueles que foram além do conteúdo programático e se dedicaram a nos ensinar o que é ser um profissional de excelência. Agradeço ao **Prof. Dr. Alexandre Onofre** que me ensinou a importância de honrar o conhecimento recebido servindo às pessoas e a **Prof^a Dr^a. Silvani Verruck** que ao ensinar com excelência a disciplina de Microbiologia de Alimentos, despertou em mim a curiosidade por esta área que agora tanto admiro. Agradeço imensamente também por toda dedicação durante a orientação deste Trabalho de Conclusão de curso.

Por fim, mas não menos importante, agradeço a **Deus** pois sem ele tudo seria em vão. Dele, por ele e para ele são todas as coisas.

RESUMO

Síndrome do Intestino Irritável (SII) é um distúrbio funcional do intestino que afeta 11.2% da população mundial e é caracterizado segundo o Critério de Roma IV por dores abdominais recorrentes por pelo menos 1 vez na semana nos últimos três meses, associado à mudança na frequência ou aparência das fezes. Sua fisiopatologia ainda não foi completamente elucidada, porém entre as hipóteses etiológicas está o envolvimento da microbiota intestinal. Diante disso, a modulação da microbiota através de prebióticos e simbióticos poderia ser uma alternativa no manejo dos sintomas da doença. O carregamento desses produtos pode ser feito de diversas formas e o uso de alimentos para tal fim tem se apresentado como promissor devido a facilidade de administração e possibilidade de aumentar a estabilidade desses microrganismos. Portanto, o objetivo deste trabalho foi, através de uma revisão sistemática, avaliar o efeito do uso de prebióticos e simbióticos carregados em alimentos sobre a melhora de sintomas gastrointestinais na síndrome do intestino irritável. As bases de dados MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials e LILACS foram pesquisadas em julho de 2021 utilizando estratégia de busca pré-definida. Foram incluídos apenas ensaios clínicos controlados randomizados recrutando pessoas >16 anos, avaliando o uso de prebiótico ou simbiótico carregado por alimento em pacientes com síndrome do intestino irritável sobre sintomas gastrointestinais. O risco de viés foi avaliado utilizando a ferramenta *Cochrane risk-of-bias toll for randomized trial* (RoB2). Os dados foram avaliados qualitativamente devido à heterogeneidade dos estudos. A estratégia de busca identificou 660 artigos. Um artigo foi elegível para inclusão. Após leitura da lista de referências foi encontrado mais 1 artigo relevante, sendo incluído na revisão. Ao todo, dois artigos foram incluídos, somando 280 participantes. Ambos os estudos utilizaram simbióticos na intervenção. Simbióticos tiveram efeito benéfico sobre os sintomas gastrointestinais globais e satisfação com os hábitos intestinais, porém não foi possível definir uma conclusão sobre seus efeitos. Não foram encontrados dados sobre o efeito de prebióticos carregados por alimentos sobre a SII. Por fim, o uso de simbióticos carregados em alimentos parece ter potencial para aliviar alguns sintomas gastrointestinais de pacientes com síndrome do intestino irritável, porém a eficácia do uso dessa terapia permanece incerta. Futuros estudos quanto ao uso de simbióticos e prebióticos devem ser realizados para que seja definido sua eficácia sobre a SII.

Palavras-chave: Síndrome de Cólon Irritável. Colite Mucosa. *Lactobacillus*. *Bifidobacterium*.

ABSTRACT

Irritable Bowel Syndrome (IBS) is a functional bowel disorder with a prevalence of 11.2% in the general population and it's characterized by the Rome IV Criteria in abdominal pain on average at least 1 day/week in the last 3 months, associated with changes in form or frequency of stool. The pathophysiology of this disease is not completely understood, however disturbances in gastrointestinal flora have been implicated in IBS causes. Modulating the gastrointestinal flora through prebiotics and synbiotics could be an alternative in managing the symptoms of the disease. The transport of these products can be done in different ways and the use of food for this purpose has been shown to be promising due to the ease of administration and the possibility of increasing the stability of these microorganisms. Therefore, the objective of this work was, through a systematic review, to evaluate the effect of prebiotics and symbiotics carried through food on the improvement of gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome. The MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials and LILACS databases were searched in July 2021 using a predefined search strategy. Only randomized controlled clinical trials recruiting persons >16 years old, evaluating the use of prebiotic or food-borne symbiotic in patients with irritable bowel syndrome on gastrointestinal symptoms were included. The risk of bias was assessed using the *Cochrane risk-of-bias toll for randomized trial* (RoB2) tool. Data were qualitatively evaluated due to the heterogeneity of the studies. **Results:** Search strategy identified 660 citations. 1 RCT were eligible for inclusion. After reading the reference list of this article, 1 more relevant article was found, being included in the review. Therefore, two articles were included, totaling 280 participants. Both studies used symbiotics in the intervention. Symbiotics had a beneficial effect on overall symptoms and satisfaction with bowel habits, but it was not possible to draw a conclusion about their effects. No data were found on the effect of prebiotics carried through food in IBS. Finally, synbiotics carried through food seems to have potential to alleviate some gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome, but the efficacy of this therapy remains uncertain. Future studies must be carried out regarding the use of symbiotics and probiotics to define their effectiveness in IBS patients.

Keywords: Irritable Colon. Mucous Colitis. *Lactobacillus*. *Bifidobacterium*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da seleção do estudos.....	17
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios PICO* utilizado para pergunta de pesquisa e estratégia de busca	14
Tabela 2 – Característica dos estudos selecionados	18
Tabela 3 – Análise do risco de viés.....	21
Tabela 4 – Comparação dos hábitos intestinais de pacientes com SII-C.....	23
Tabela 5 – Desfechos de sintomas abdominais em pacientes com SII-C.....	24
Tabela 6 – Desfechos de hábitos intestinais em pacientes com SII-D.....	25
Tabela 7 – Desfechos de sintomas abdominais em pacientes com SII-D.....	26

APÊNDICE

Apêndice A - Estratégia de busca conforme base de dados	36
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ECRC – Estudo Clínico Randomizado Controlado

FAO – Food and Agriculture Organization of the United Nations

FDA – Food and Drug Administration

Min - Minutos

mL – Mililitro

OMS – Organização Mundial da Saúde

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis

SII – Síndrome do Intestino Irritável

SII-C – Síndrome do intestino irritável com predomínio de constipação

SII-D - Síndrome do intestino irritável com predomínio de diarreia

SII-M – Síndrome do intestino irritável mista

SII-NC – Síndrome do intestino irritável não classificada

VAS – Escala Visual Analógica

WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

1	Introdução	11
2	Métodos.....	12
2.1	CrITÉRIOS de elegibilidade.....	12
2.2	Fontes de informaÇão.....	13
2.3	EstratÉgia de busca	13
2.4	SeleÇão dos artigos	14
2.5	ExtraÇão de dados	14
2.6	Análise do risco de viés	15
2.7	SÍntese dos dados.....	15
2.8	Medida de efeito	16
3	Resultados.....	16
3.1	SeleÇão dos estudos	16
3.2	Características dos estudos	17
3.3	Risco de viés	20
3.4	Análise individual dos estudos	20
3.4.1	Sintomas gastrointestinais em pacientes com SII-C	20
3.4.2	Sintomas gastrointestinais em pacientes com SII-D	24
3.4.3	Sintomas gastrointestinais em paciente com SII-M.....	26
3.4.4	Sintomas gastrointestinais em todos os pacientes	26
3.4.5	Efeitos adversos.....	27
4	Discussão.....	27
5	Conclusão	30

1 INTRODUÇÃO

Síndrome do Intestino Irritável (SII) é um distúrbio funcional do intestino que afeta 11,2% da população mundial (LOVELL *et al.*, 2012) sendo caracterizado, segundo o critério de Roma IV, por sintomas de dor abdominal recorrente, por pelo menos um dia na semana durante os últimos três meses, associado à um dos seguintes critérios: defecação alterada; mudança na frequência das fezes ou ainda, mudança na forma/aparência das fezes (LACY *et al.*, 2016). A SII pode ser classificada entre quatro subtipos de acordo com a predominância dos hábitos intestinais, sendo a SII-C caracterizada por predomínio de constipação, SII-D por predomínio de diarreia, SII-mista onde constipação e diarreia estão presentes e em alternância e SII-NC (não classificada) quando os hábitos intestinais do paciente não podem ser classificados dentro das outras categorias (LACY *et al.*, 2016).

A patogênese da SII ainda não foi completamente elucidada, entretanto nos últimos anos várias hipóteses etiológicas surgiram, tais quais as alterações relacionadas ao eixo cérebro-intestino com o aumento da hipersensibilidade intestinal, inflamação intestinal de baixo grau, modificação da microflora intestinal, dieta e distúrbios no metabolismo da serotonina (CHANG, 2014; ENCK *et al.*, 2016; FORD *et al.*, 2020). Diante disso, diversas terapias farmacológicas foram desenvolvidas ao longo dos anos e entre elas, a modulação do microbioma intestinal vêm se apresentando como uma alternativa no manejo dos sintomas da doença (SIMRÉN *et al.*, 2013).

Probióticos são definidos como microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro (HILL *et al.*, 2014), sendo *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* os principais gêneros estudados. Enquanto isso, prebióticos são definidos como substrato seletivamente utilizado por microrganismos do hospedeiro conferindo um benefício a saúde, sendo os frutanos (frutoligossacarídeos e inulina) e galactanos (galactooligossacarídeos) os mais estudados (GIBSON *et al.*, 2017). Quando usados em combinação os probióticos e prebióticos são denominados simbióticos (SWANSON *et al.*, 2020).

Apesar das evidências suportarem a ideia de que o microbioma tem um papel importante na fisiologia da SII e de estudos clínicos estarem demonstrando a eficácia do uso de prebióticos e simbióticos como uma terapia alternativa para alguns sintomas da doença, ainda permanece como um desafio conhecer a eficácia desses produtos na SII (FORD *et al.*, 2018). Entre os desafios para se delinear um tratamento específico para a doença, estão as diferenças metodológica utilizadas para conduzir os estudos clínicos desenvolvidos até o momento, assim

como a variação entre a seleção das amostras como sexo, etnia e idade, além do tipo de dieta, terapia e do ambiente em que os indivíduos estão inseridos (BARBARA *et al.*, 2016).

O desafio é ainda maior quando o objetivo é carrear esse produtos através de alimentos, uma vez que cada produto precisa ser testado na matriz específica que será desenvolvida e não é possível assumir que ele se comportará de forma igual em todos os alimentos (RANADHEERA *et al.*, 2012). E, apesar de existirem revisões sistemáticas sobre a eficácia do uso de prebióticos e simbióticos na SII (ASHA; KHALIL, 2020; CHLEBICZ-WÓJCIK, ŚLIŚEWSKA, 2021; FORD *et al.*, 2018), não foi encontrado revisões sistemáticas que estudem o efeito do uso desses produtos carreados por alimentos. Diante disso, o objetivo dessa revisão sistemática é responder se existe efeito no uso de prebióticos e simbióticos carreados em alimentos sobre a melhora de sintomas gastrointestinais em pacientes adultos com SII.

2 MÉTODOS

Essa revisão sistemática foi elaborada levando em consideração as recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (versão 6.2) e de acordo com o guia de redação *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) (versão 2020).

2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de inclusão utilizados foram: ensaios clínicos, randomizados e controlados, utilizando prebióticos ou simbióticos carreados por alimentos em pacientes com síndrome do intestino irritável, diagnosticados por médico de acordo com os Critérios de Roma (I, II, III ou IV) com faixa etária igual ou maior que 16 anos e que envolvesse a avaliação de desfechos relacionados aos sintomas gastrointestinais da síndrome do intestino irritável.

Foram excluídos os artigos que: a) tenham incluído pacientes com faixa etária abaixo de 16 anos; b) tenham associado outras intervenções a de interesse; d) façam o carregamento dos prebióticos e simbióticos por suplementos (pós, cápsulas, géis, tablets) que não se categorizem como alimentos; e) não possuam grupo controle e não sejam randomizados; f) não apresentem dados dicotômicos ou contínuos sobre os sintomas gastrointestinais após a intervenção; g) não tenham analisado o desfecho de interesse.

Os artigos potencialmente elegíveis, mas com informações incompletas ou pouco claras, tiveram seus autores contatados via e-mail para maiores esclarecimentos. Artigos duplicados foram excluídos.

2.2 FONTES DE INFORMAÇÃO

A busca na literatura foi realizada no dia 27 de julho de 2021, utilizando 4 diferentes bases de dados (FORD *et al.*, 2014): PubMed/MEDLINE (via NCBI), EMBASE (via Elsevier), *The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* (via Cochrane Library) e LILACS (via Bireme). As listas de referência dos artigos considerados elegíveis, após leitura completa do texto, foram analisadas manualmente e estudos que cumpriam os critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão após passar por conferência de dois revisores, conforme o guia prático de revisão sistemática e metanálise de Canto *et al.* (2020).

2.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca foi construída em conjunto com uma bibliotecária da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) levando em consideração a pergunta de pesquisa: “Existe efeito no uso de prebióticos e simbióticos carregados em alimentos, sobre a melhora de sintomas gastrointestinais em pacientes adultos com síndrome do intestino irritável?” e o critério PICOT conforme Tabela 1. A estratégia utilizada foi: ("Prebiotics" OR "Prebiotic" OR "Synbiotics" OR "Synbiotic" OR "Symbiotics" OR "Symbiotic") AND ("Irritable Bowel Syndrome" OR "Irritable Bowel Syndromes" OR "IBS" OR "Irritable Colon" OR "Mucous Colitides" OR "Mucous Colitis"). Filtros para título, resumo, palavras-chave e delimitação para artigos nos idiomas inglês, português e espanhol também foram utilizados conforme as indicações de cada base de dados. A estratégia de busca completa utilizada em cada base de dados pode ser encontrada no Apêndice A.

Tabela 1– Critérios PICOT* utilizado para pergunta de pesquisa e estratégia de busca

PICOT	Critério de inclusão e exclusão
Paciente	Pacientes com síndrome do intestino irritável, independente da subcategoria, diagnosticado por médico conforme critério de Roma I, II, III ou IV. Sem restrições para idade, sexo, etnia ou localização geográfica.
Intervenção	Alimento prebiótico ou simbiótico em pacientes com síndrome do intestino irritável.
Controle	Grupo de não intervenção ou placebo
Desfecho	Avaliação do efeito da intervenção sobre sintomas gastrointestinais dos pacientes com síndrome do intestino irritável.
Tipo de estudo	Ensaio Clínico Randomizado Controlado.

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Notas: *PICOT: Acrônimo onde "P" corresponde a população/pacientes, "I" intervenção, "C" de comparação ou controle e "O" de *outcome* que, em inglês, significa desfecho clínico e "T" que corresponde ao tipo de estudo ou delineamento.

2.4 SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Todos os artigos encontrados através da estratégia de busca, foram exportados para a plataforma *Mendeley* (v. 1.19.8) onde as duplicatas foram extraídas automaticamente. A seleção dos estudos foi realizada em duas fases de forma independente: fase 1) Dois revisores fizeram a leitura dos títulos e resumos dos artigos e selecionaram de forma independente conforme os critérios de elegibilidade pré-definidos; fase 2) Os artigos incluídos na primeira fase foram lidos na íntegra e de forma independente pelos mesmos dois revisores, e foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade pré-definidos. Em caso de discordância entre os revisores, foi discutido até consenso.

2.5 EXTRAÇÃO DE DADOS

Para extração dos dados dos estudos selecionados, o primeiro revisor realizou a extração de forma independente exportando os dados para uma Planilha Excel, enquanto o segundo revisor foi responsável por fazer a conferência das tabelas, confirmando o rigor da

coleta e a distribuição dos dados. Os artigos foram consultados novamente em caso de divergência de opiniões.

Os desfechos primários de interesse foram a avaliação dos sintomas gastrointestinais (sintomas abdominais e hábitos intestinais) após a intervenção e os desfechos secundários de interesse foram quaisquer efeitos adversos a intervenção. Além disso, os seguintes dados clínicos foram extraídos em cada estudo: autores, ano e local da pesquisa, idade e sexo dos pacientes incluídos, subtipo de SII (quando aplicável), prebióticos ou simbióticos utilizado (incluindo dose e espécies quando aplicável), matriz alimentar utilizada como carreadora, duração da intervenção, número de pacientes no grupo controle e no grupo intervenção, critério diagnóstico utilizado (Roma I, II, III ou IV), e a ferramenta utilizada para definir melhora ou cura dos sintomas gastrointestinais.

Durante a etapa de extração, artigos publicados com dados incompletos tiveram seus autores contatados para obtenção dos dados completos e em caso de não haver resposta, os artigos foram excluídos.

2.6 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS

Para análise do risco de viés foi utilizada a ferramenta disponibilizada pela *Cochrane risk-of-bias toll for randomized trial (RoB 2)* que permite avaliar o risco de viés em cinco domínios: viés decorrente do processo de randomização; viés devido a desvios das intervenções pretendidas; viés devido à perda de dados do desfecho; viés na medição do desfecho e viés na seleção do resultado relatado. O primeiro revisor foi responsável por fazer o preenchimento da tabela disponibilizada pela RoB 2 em que cada pergunta deve ser respondida em sim (Y), possivelmente sim (PY), possivelmente não (PN), não (N) ou sem informação (NI) e o segundo revisor realizou a conferência do preenchimento. Em caso de discordância foi discutido até consenso. Após esta etapa, as respostas foram avaliadas de acordo com o algoritmo disponibilizado pela ferramenta de forma a classificar o resultado em: baixo risco de viés; algumas preocupações ou alto risco de viés.

2.7 SÍNTESE DOS DADOS

Os dados referentes à metodologia, desfechos e suas medidas foram extraídos manualmente de cada estudo. A partir dessa etapa, foi observado que não seria possível a realização uma meta-análise devido a importantes diferenças entre os estudos selecionados, principalmente devido ao uso de diferentes metodologias para mensurar os desfechos além das

diferenças no protocolo de análise (subtipos de SII e duração da intervenção diferentes). Artigos com dados faltantes tiveram seus autores contatados via e-mail. Para análise qualitativa os estudos tiveram os dados agrupados de acordo com o subtipo de SII analisado (SII-C, SII-D, SII-M e SII-NC) e de acordo com o tipo de sintoma gastrointestinal analisado em sintomas abdominais e hábitos intestinais.

2.8 MEDIDA DE EFEITO

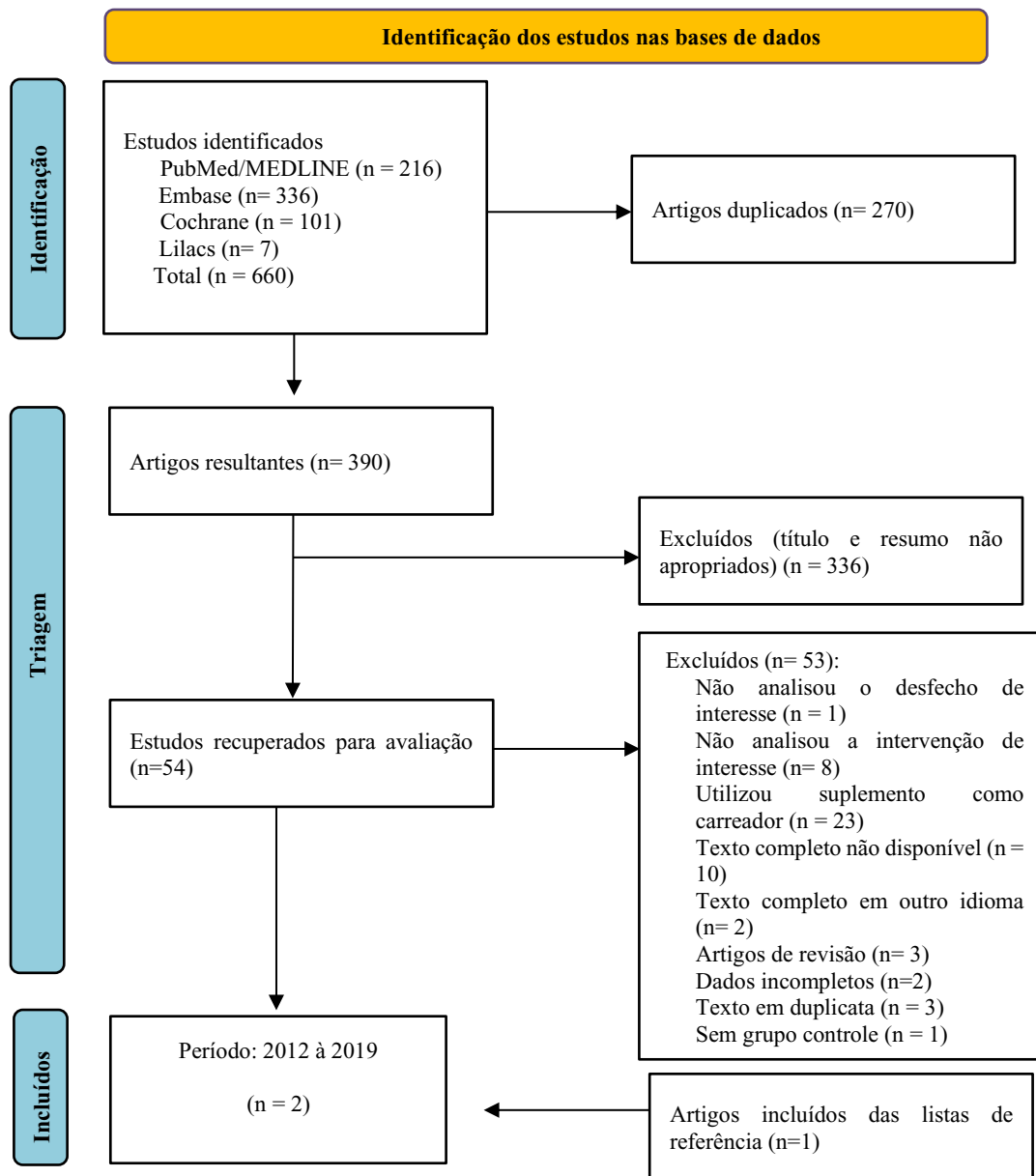
Para avaliar medida de efeito foi utilizado o valor de P . Foi considerado valor de $P < 0.05$ como estatisticamente significante. Para cada estudo foram coletados também os valores variação ou porcentagem dos grupos teste e controle ao início e após o final da intervenção.

3 RESULTADOS

3.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

O processo de seleção dos estudos é apresentado na Figura 1. A partir da estratégia de busca foram encontrados 660 artigos, dos quais 270 eram duplicatas e foram excluídos, restando 390 artigos a serem submetidos aos critérios de elegibilidade. Após a seleção por títulos e resumo, restaram 53 artigos a serem lidos na íntegra. Dos quais 9 não analisaram o desfecho ou intervenção de interesse, 23 utilizaram suplementos como carreadores, 10 eram registros de protocolos ou resumo de artigos e não estavam disponíveis para leitura completa, 2 estavam em outro idioma, 3 eram artigos de revisão, 3 estavam em duplicata, 2 estavam com dados incompletos e 1 se tratava de ensaio clínico não controlado. Após o contato via e-mail com os autores dos artigos que estavam com dados incompletos, os mesmos foram excluídos por falta de resposta. Desse modo, apenas 1 estudo cumpria todos os critérios de elegibilidade. Após leitura da lista de referências dos artigos incluídos na fase II, mais 1 artigo relevante ao escopo da revisão e que se enquadrava nos critérios de elegibilidade foi incluído. Deste modo, obteve-se ao final, 2 artigos, datados de 2012 e 2019 para extração de dados.

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

3.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Os detalhes das características dos estudos são mostrados na Tabela 2. Ambos os estudos utilizaram como critério diagnóstico o Critério de Roma III. No estudo de Min et al. (2012) foram incluídos todos os subtipos de SII, sendo 35,0% dos pacientes diagnosticados com SII-C; 29,9% com SII-D; 8,5% com SII-M e 26,5% com SII-NC. Enquanto isso, no estudo de Bahrudin et al. (2019), foram incluídos apenas pacientes que cumpriam os critérios diagnósticos para SII-C

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos

Estudo - ano	País	Metodologia	Critério diagnóstico	Idade (anos) e sexo	Subtipo de SII	Intervenção - dose diária	Controle – dose diária	Duração da intervenção (semanas)	Critério de avaliação dos sintomas	Desfechos
Min <i>et al.</i> (2012)	Coréia do Sul	ECR	Roma III	18-70, homens e mulheres	35% SII-C; 29,9% SII-D; 8,5% SII-M; 26,5% SII-NC	300mL Iogurte. <i>Bifidobacterium animalis</i> ($\geq 10^{10}$ ufc/pote) + potencializador de <i>Bifidobacterium</i> + fibra de acácia + culturas starter: (n = 58)	300mL Iogurte. <i>Bifidobacterium animalis</i> ($\geq 10^{10}$ ufc/pote) culturas starter (n = 59)	8	VAS; Medida de frequência e BSS	Sintomas abdominais e Hábitos intestinais
Bahrudin <i>et al.</i> (2019)	Malásia	ECR	Roma III	>18, homens e mulheres	SII-C	350mL de bebida. <i>Lactobacillus helveticus</i> + Polidextrose (1.5g/100mL) (n = 79)	350mL de bebida. <i>Lactobacillus helveticus</i> (n = 84)	1	Garrigues constipation Questionaries	Fezes duras; Esforço; Esvaziamento incompleto; Bloqueio do ânus; Necessidade de pressionar períneo; Defecação > 10min; Melhora na constipação.

Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Notas: ECR: Ensaio Clínico Randomizado; SII-C: Síndrome do Intestino Irritável com predomínio de constipação; SII-D: Síndrome do Intestino Irritável com predomínio de diarreia; SII-M Síndrome do Intestino Irritável mista; SII-NC: Síndrome do Intestino Irritável não classificada; VAS: Visual Analogue Scale (i.e. Escala Visual Analógica); BSS: Bristol Stool Scale (i.e. Escala de fezes Bristol).

O estudo de Min et al. (2012) foi realizado na Coreia do Sul enquanto o de Bahrudin et al. (2019) foi realizado na Malásia. Ambos os estudos são do tipo ensaio clínico controlado, randomizado (ECR) e duplo-cego. Os ensaios utilizaram populações acima de 18 anos e ambos os ensaios clínicos incluíram participantes do sexo feminino e masculino.

No total, 280 participantes foram incluídos nesta revisão sistemática, sendo que ambos os estudos avaliaram a utilização de produtos simbióticos. A duração da intervenção foi de 1 semana no estudo de Bahrudin et al. (2019), e 8 semanas no estudo de Min et al. (2012). No estudo de Min et al. (2012) os simbióticos administrados consistiam na combinação de *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* ($\geq 10^{11}$ UFC/pote) com fibra de acácia e potenciador *Bifidobacterium* de além das culturas starter de iogurte: *Streptococcus thermophilus* ($\geq 3 \times 10^9$ ufc/pote) e *Lactobacillus acidophilus* ($\geq 10^9$ ufc/pote). No estudo de Bahrudin et al. (2019) foi utilizada a combinação de *Lactobacillus helveticus* e polidextrose (1.5 g / 100 mL). Os veículos de administração foram iogurte (MIN et al., 2012) e bebida a base leite (ingredientes: água, açúcar, leite desnatado em pó (vaca), estabilizantes (polidextrose), leite fermentado [água, regulador de acidez, leite em pó desnatado (vaca) e *Lactobacillus*], regulador de acidez, fibra de grão de soja, e flavorizante) (BAHRUDIN et al., 2019), nas doses diárias de 300ml e 350ml, respectivamente. Em ambos os estudos o grupo comparador recebeu o mesmo produto que o grupo teste, porém sem o componente prebiótico (acácia ou polidextrose) adicionado na formulação.

Em relação aos desfechos gastrointestinais de interesse, o estudo de Bahrudin et al. (2019) avaliou sintomas relacionados à constipação (melhora na constipação, esforço durante a evacuação, evacuação incompleta, fezes duras, sensação de bloqueio anal, necessidade de pressionar o períneo durante a defecação e necessidade de passar mais de 10 minutos para defecar). O estudo de Min et al. (2012) avaliou sintomas abdominais (dor abdominal, frequência da dor abdominal, distensão abdominal e flatulência) e hábitos intestinais (frequência de defecação, duração da defecação, sensação de urgência, esforço, sensação de evacuação incompleta, consistência das fezes, satisfação com os hábitos intestinais) e melhora nos sintomas gastrointestinais globais.

No ensaio clínico de Bahrudin et al. (2019), as respostas clínicas foram avaliadas utilizando o questionário de Garrigues para constipação de Guarrigues et al. (2004). Já no ensaio clínico de Min et al. (2012), foi utilizada a Escala Visual Analógica (VAS) para avaliação da dor/desconforto abdominal, distensão/gases abdominais e satisfação com os hábitos intestinais;

a medida de frequência para avaliação da dor/desconforto abdominal, flatulência e defecação; e a Escala de fezes de Bristol para avaliação da consistência das fezes.

3.3 RISCO DE VIÉS

O resultado da análise do risco de viés feito através da ferramenta disponibilizada pela Cochrane (RoB2) é apresentado na Tabela 3. Ambos os estudos foram classificados quanto ao risco global como contendo algumas preocupações. O estudo de Min et al. (2012) foi caracterizado como contendo algumas preocupações para o domínio de risco de viés decorrente do processo de randomização, devido a falha em reportar o método utilizado na alocação do tratamento. Já o estudo de Bahrudin et al. (2019), foi classificado como contendo algumas preocupações para dois domínios: domínio de viés decorrente do processo de randomização, devido a falha em reportar o método utilizado na alocação do tratamento, e para o domínio de viés decorrente da seleção do resultado relatado, uma vez que os autores não especificaram a intenção de análise para os sintomas que eram de interesse desta revisão e devido a possibilidade do resultado numérico ter sido selecionado devido a múltiplas análises elegíveis dos dados.

3.4 ANÁLISE INDIVIDUAL DOS ESTUDOS

3.4.1 Sintomas gastrointestinais em pacientes com SII-C

3.4.1.1 Hábitos intestinais

Para análise dos valores de P, devido à ausência da informação no artigo, os autores do estudo de Bahrudin *et al.* (2019) foram contatados via e-mail e diante disso enviaram os valores em forma de apresentação no Microsoft PowerPoint. Tanto o estudo de Bahrudin *et al.* (2019), quanto o de Min *et al.* (2012), relataram os desfechos para esforço durante a evacuação e evacuação incompleta em pacientes com SII-C. Houve melhora significativa entre o grupo teste e controle para os dois desfechos no estudo de Bahrudin *et al.* (2019), enquanto no estudo de Min *et al.* (2012) não foi observada melhora significativa para esses desfechos após a intervenção.

Tabela 3 - Análise do risco de viés

Estudo – ano	Viés decorrente do processo de randomização	Viés devido a desvios da intervenção pretendida	Viés decorrente à perda de dados do desfecho	Viés na medição do desfecho	Viés na seleção do resultado relatado	Risco global
Bahrudin et al. (2019)	Algumas preocupações	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Min et al. (2012)	Algumas preocupações	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações

Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

O ensaio de Min *et al.* (2012) também avaliou os desfechos de satisfação com os hábitos intestinais, frequência da defecação (semana), consistência das fezes, urgência e duração da defecação (min) em pacientes com SII-C. Não houve melhora significativa para nenhum desses desfechos entre os grupos teste e controle.

Bahrudin *et al.* (2019), avaliou ainda os desfechos de fezes duras, sensação de bloqueio anal, necessidade de pressionar o períneo, passar mais de 10 min para evacuação completa e melhora na constipação, relatando melhora significativa entre os grupos teste e controle para os desfechos de melhora da constipação e passar mais de 10 min para evacuação completa. Não foi observado melhora significativa entre os grupos teste e controle para sensação de bloqueio anal, fezes duras e necessidade de pressionar o períneo durante a evacuação. Os dados referentes aos hábitos intestinais em pacientes com SII-C, podem ser visualizados na Tabela 4.

3.4.1.2 Sintomas abdominais

Apenas o estudo de Min *et al.* (2012) avaliou desfechos para sintomas abdominais em pacientes com SII-C. Foi relatada melhora significativa nos sintomas globais de SII dos pacientes no grupo teste em relação ao controle. Não houve melhora estatisticamente significativa entre os grupos para os sintomas de dor/desconforto abdominal, frequência da dor/desconforto abdominal, distensão/gases abdominais e flatulência. Os dados completos podem ser vistos na Tabela 5.

Tabela 4 – Comparação dos hábitos intestinais de pacientes com SII-C.

Estudo	Sintoma avaliado	Início – teste^c	Fim- teste^c	Início– controle^b	Fim– controle^b	Valor de p entre os grupos	
Min et al. (2012)	Esforço	94,70%	57,9 % (<i>P 0.016</i>)	81,8%	54,5% (<i>P 0.146</i>)	0.321	
	Evacuação incompleta	78,90%	36,80% (<i>P 0.021</i>)	72,70%	40,90% (<i>P 0.016</i>)	0.776	
	Satisfação com hábitos intestinais	-	26,32Δ (<i>P 0</i>)	-	17,05Δ (<i>P 0.004</i>)	0.21	
	Frequência defecação/ semana	-	1,79Δ (<i>P 0.002</i>)	-	1,96Δ (<i>P 0.032</i>)	0.872	
	Consistência das fezes	-	0.789Δ (<i>P 0.789</i>)	-	1.09Δ (<i>P 0.001</i>)	0.386	
	Urgência	21.1%	21.1% (<i>P 1</i>)	13,6%	27,3% (<i>P 0.375</i>)	0.336	
	Duração da defecação	-	-2,61Δ (<i>P 0.106</i>)	-	-4,25Δ (<i>P <0.001</i>)	0.358	
	Bahrudin et al. (2019)	Esforço	91%	56%	77%	48%	0.04
		Evacuação incompleta	84%	56%	93%	47%	0.04
Fezes duras		97%	66%	90%	64%	0.05	
Sensação de bloqueio		74%	47%	83%	39%	0.67	
Necessidade de pressionar o períneo		57%	37%	75%	23%	0.67	
>10 min		85%	69%	52%	43%	0.04	
Melhora na constipação		100%	81%	100%	84%	0.03	

Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Notas: **c.** n° participantes no teste de Bahrudin et al. (2019) = 79; n° participantes no teste de Min et al. (2012) = 19.; **b.** n° participantes no controle de Bahrudin et al. (2019) = 84; n° participantes no controle de Min et al. (2012) = 22.; Δ . Variação entre o início e fim da intervenção.

Tabela 5 – Desfechos de sintomas abdominais em pacientes com SII-C

Estudo	Sintoma avaliado	Variação (1) grupo teste	Variação (1) grupo controle	Valor de P entre os grupos
Min et al. (2012)	Dor/ desconforto abdominal	-19.74 Δ (<i>P</i> 0.001)	-21.59 Δ (<i>P</i> 0.001)	0.8
	Frequência da dor/desconforto abdominal	-0.61 Δ (<i>P</i> 0.032)	-0.6 Δ (<i>P</i> 0.029)	0.979
	Distensão/gases abdominais	-19.74 Δ (<i>P</i> 0.007)	-12.5 Δ (<i>P</i> 0.031)	0.393
	Flatulência/ semana	0.08 Δ (<i>P</i> 0.952)	0.5 Δ (<i>P</i> 0.577)	0.785
	Melhora nos sintomas globais de SII	72 \pm 18.4	50.0 \pm 21.8	<0.001

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Nota: (1) Variação entre o início e fim da intervenção.

3.4.2 Sintomas gastrointestinais em pacientes com SII-D

3.4.2.1 Hábitos intestinais

Desfechos para hábitos intestinais em pacientes com SII-D foram relatados apenas no estudo de Min *et al.* (2012). Foi observado melhora significativa da satisfação com os hábitos intestinais. Não houve melhora significativa após a intervenção para os sintomas de sensação de evacuação incompleta, melhora na consistência das fezes (mais duras), frequência da defecação, duração da defecação, urgência e esforço. Os dados completos podem ser vistos na Tabela 6.

Tabela 6 – Desfechos de hábitos intestinais em pacientes com SII-D

Estudo	Sintoma avaliado	Varição (1) grupo teste	Varição (1) grupo controle	Valor de <i>p</i>
Min et al. (2012)	Frequência de defecação	-1.76Δ (<i>P</i> 0.381)	0Δ (<i>P</i> 1)	0.451
	Duração da defecação (min)	-0.08Δ (<i>P</i> 0.938)	-0.97Δ (<i>P</i> 0.3)	0.52
	Urgência	-2Δ (<i>P</i> 0.625)	-1Δ (<i>P</i> 1)	0.867
	Esforço	-5Δ (<i>P</i> 0.063)	-5Δ (<i>P</i> 0.063)	0.707
	Sensação de evacuação incompleta	-7Δ (<i>P</i> 0.039)	-7Δ (<i>P</i> 0.016)	0.826
	Consistência das fezes	-1.26Δ (<i>P</i> 0.001)	-0.63Δ (<i>P</i> 0.036)	0.738
	Satisfação com os hábitos intestinais	32.9Δ (<i>P</i> 0)	7.81Δ (<i>P</i> 0.173)	0.006

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Nota: (1) Variação entre o início e fim da intervenção.

3.4.2.2 Sintomas abdominais

Apenas o estudo de Min *et al.* (2012), relatou desfechos para os sintomas abdominais de pacientes com SII-D. Não houve melhora após a intervenção para nenhum dos desfechos avaliados: desconforto/dor abdominal, frequência do desconforto/dor abdominal, distensão/gases abdominais, flatulência e para os sintomas globais de SII. Os dados completos podem ser vistos na Tabela 7.

Tabela 7 – Desfechos de sintomas abdominais em pacientes com SII-D

Estudo	Sintoma avaliado	Varição (1) grupo teste	Varição (1) grupo controle	Valor de <i>p</i>
Min et al. (2012)	Dor/desconforto abdominal	-26.68Δ (<i>P</i> 0)	-9.38Δ (<i>P</i> 0.083)	0.05
	Frequência da dor/desconforto abdominal	-1.82Δ (<i>P</i> 0.036)	-0.34Δ (<i>P</i> 0.245)	0.117
	Distensão/gases abdominais	-18.42Δ (<i>P</i> 0.012)	-6.25Δ (<i>P</i> 0.164)	0.146
	Flatulência/semana	-0.55Δ (<i>P</i> 0.503)	0.84Δ (<i>P</i> 0.255)	0.212
	Melhora nos sintomas globais de SII	61.8 ± 17.4	51.6 ± 14.3	0.07

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Nota: (1) Variação entre o início e fim da intervenção.

3.4.3 Sintomas gastrointestinais em paciente com SII-M

Os dados referentes a pacientes com SII-M são apenas relatados no estudo de Min *et al.* (2012) e, segundo os autores, não houve melhora significativa para nenhum dos desfechos relacionados à sintomas abdominais, hábitos intestinais ou sintomas globais de SII.

3.4.4 Sintomas gastrointestinais em todos os pacientes

O estudo de Min *et al.* (2012), ainda sumarizou as diferenças nos parâmetros gastrointestinais entre todos os pacientes com SII.

3.4.4.1 Hábitos intestinais

Houve melhora estatisticamente significativa para o grupo teste em relação ao controle para o sintoma de satisfação com os hábitos intestinais. Não houve melhora significativa após o tratamento para os sintomas de frequência e duração da defecação, urgência, esforço, sensação de evacuação incompleta e consistência das fezes.

3.4.4.2 Sintomas abdominais

Houve melhora estatisticamente significativa nos sintomas globais de SII. Não houve melhora estatisticamente significativa entre os grupos para os sintomas dor/desconforto abdominal, frequência da dor/desconforto abdominal, distensão e flatulência.

3.4.5 Efeitos adversos

O estudo de Bahrudin *et al.* (2019), relatou que 27,8% dos pacientes no grupo teste e 21,4% dos pacientes no grupo controle relataram como efeito adverso a alteração da consistência das fezes (fezes moles). No mesmo estudo um paciente no grupo teste (1,3%) e dois no grupo controle (2,8%) relataram desconforto abdominal moderado. Já no estudo de Min *et al.* (2012), os autores não reportaram nenhum efeito adverso a intervenção.

4 DISCUSSÃO

Apesar do uso de prebióticos e simbióticos na síndrome do intestino irritável estar se tornando alvo para o desenvolvimento de pesquisas, a literatura ainda apresenta pequena quantidade de revisões sistemáticas sobre o tema (ASHA; KHALIL, 2020; CHLEBICZ-WÓJCIK, ŚLIŚEWSKA, 2021; FORD *et al.*, 2018), e até o momento nenhum estudo havia sido desenvolvido com o intuito de avaliar o efeito de prebióticos e simbióticos carregados em alimentos sobre a SII.

Através da estratégia de busca adotada, não foi encontrado nenhum estudo utilizando apenas um prebiótico carregado em alimento, não sendo possível avaliar o efeito dessa intervenção sobre os sintomas gastrointestinais de pacientes com SII. Esse resultado está de acordo com revisões sistemáticas disponíveis até o momento que encontraram pequeno número de ensaios utilizando prebióticos na SII e sendo todos carregados por suplementos (ASHA; KHALIL, 2020; CHLEBICZ-WÓJCIK, ŚLIŚEWSKA, 2021; FORD *et al.*, 2018). Esta revisão ressalta a necessidade do desenvolvimento de estudos clínicos bem conduzidos utilizando alimentos como carreadores de prebióticos e avaliando seus efeitos sobre a SII.

Quanto ao efeito do uso de simbióticos, foi observado uma melhora significativa nos sintomas globais da SII e da satisfação com os hábitos intestinais em pacientes que receberam iogurte contendo *Bifidobacterium animalis* associados a fibra de acácia e as culturas starter *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus acidophilus* (MIN *et al.*, 2012). Também foi verificado uma melhora significativa para os sintomas de constipação, esforço, sensação de evacuação incompleta e passar mais de 10 min para evacuação completa em pacientes com SII-C que receberam bebida contendo *Lactobacillus helveticus* e polidextrose (BAHRUDIN *et al.*, 2019). Porém, quando avaliado individualmente os subtipos de SII, indivíduos recebendo a mesma intervenção tiveram resultados diferentes sobre os desfechos analisado.

No estudo de Min et al. (2012), indivíduos com SII-C tiveram melhora significativa apenas para os sintomas globais de SII, enquanto pacientes com SII-D tiveram melhora significativa apenas para satisfação com os hábitos intestinais e pacientes com SII-M não tiveram melhora significativa para nenhum dos desfechos avaliados. Esses resultados estão de acordo com estudos metagenômicos que demonstram diferenças na composição da microbiota entre os subtipos de SII (MEYDAN *et al.*, 2019). Essas diferenças apontam para a necessidade da elaboração de estratégias de modulação intestinal específicas para cada subtipo de SII.

O gênero *Bifidobacterium* tem sido alvo de estudos em pacientes com SII e revisões sistemáticas desenvolvidas até o momento verificaram que pacientes que recebiam intervenções com esse gênero tiveram melhoras significativas nos sintomas globais da síndrome (ASHA; KHALIL, 2020; FORD *et al.*, 2018a), o que vai de acordo com essa revisão. A fibra de acácia é uma fibra solúvel derivada da goma de acácia e foi demonstrada em apenas um estudo como contendo efeito bifidogênico, ou seja, auxilia no crescimento das bactérias do gênero *Bifidobacterium* (Cherbut *et al.*, 2003). Porém, até o presente momento não há evidência suficiente sobre os efeitos da fibra de acácia como uma substância prebiótica.

O estudo de Asha e Khali (2020) também verificou que produtos contendo *Lactobacillus* ajudaram na redução dos sintomas específicos de dor abdominal e flatulência, o que não pôde ser verificado nessa revisão uma vez que o estudo contendo simbiótico com *L. helveticus* não analisou esses desfechos. Ao contrário da fibra de acácia, a polidextrose possui uma evidência mais robusta de seus efeitos prebióticos e já existem revisões sistemáticas sobre o tema (CARMO *et al.*, 2016).

No entanto, segundo a Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos (ISAPP) (SWANSON *et al.*, 2020), para que um produto seja considerado como simbiótico ele precisa ter evidência suficiente da sua utilização seletiva pela microbiota intestinal (para simbióticos complementares) ou da sua utilização seletiva por parte do microrganismo coadministrado (simbióticos sinérgicos). E segundo a ISAPP, precisa-se de pelo menos um estudo com metodologia adequada que comprove sua evidência quanto a benefícios a saúde e seletividade. Diante disso, existe a necessidade de continuar os estudos com esses simbióticos para avaliar também a sua seletividade.

Essa revisão sistemática aponta que o uso de produtos simbióticos aparenta ter efeitos benéficos específicos sobre cada subtipo de SII, de forma que a melhora em sintomas globais, constipação e hábitos intestinais foram observadas entre os estudos. Entretanto, não é possível delinear conclusões sobre seus efeitos ou composição mais adequadas.

Ambos os estudos incluídos nessa revisão utilizaram como grupo placebo o mesmo produto do grupo controle (matriz alimentar e componente probiótico), dissociado do seu elemento prebiótico (fibra de acácia ou polidextrose). Segundo o Handbook para Boas Práticas em Pesquisa Clínica (GCP) disponibilizado pela WHO, um estudo clínico bem controlado deve possuir um desenho que permita a comparação entre a população e o grupo controle de modo que o efeito da intervenção possa ser determinado e diferenciado de outras influências. Também o Guia para Avaliação de Probióticos em Alimentos, relatório de um grupo de trabalho conjunto da FAO/OMS, coloca como recomendação geral para testes em alimentos probióticos, que o placebo seja composto pelo alimento carreador desprovido do probiótico de teste. Diante disso, esta revisão ressalta que novos estudos utilizando simbióticos ou prebióticos carreados por alimentos, utilizem como placebo o alimento carreador desprovido de qualquer um de seus componentes funcionais. Dessa forma, será possível distinguir o efeito do agente investigacional de outras influências do grupo controle.

Durante a etapa de busca na literatura, essa revisão sistemática encontrou ao menos 2 outros artigos com o tema proposto (NOBAEK *et al.* 2000; NOORBAKSHSH *et al.*, 2018). Entretanto, ambos possuíam falhas metodológicas que impediam sua inclusão nesta revisão. O artigo de Nobaek *et al.* (2000) apresentou os dados de forma que não foi possível a extração dos dados referente ao grupo controle. E o estudo de Noorbakhsh *et al.* (2018) apresentou apenas os dados referente ao grupo teste, sem identificar os valores referentes ao grupo controle.

Essa revisão ressalta a necessidade da disposição na íntegra de todos os dados referentes ao grupo controle e intervenção. Segundo o projeto de orientação desenvolvido pelo FDA sobre Metanálises de Estudos Clínicos Controlados Randomizados para avaliar a Eficácia de Medicamentos Humanos e Produtos Biológicos, a apresentação na íntegra de todos os dados referente aos sujeitos dos grupos intervenção e controle é fundamental para a construção de metanálise e consequente produção de evidências capazes de nortear a avaliação da segurança e eficácia de uma nova intervenção.

Essa revisão sugere também o uso de escalas padronizadas que permitam a comparação entre estudos quando analisados sintomas gastrointestinais. Como sugestão de padronização de escalas está o método utilizado por Min *et al.* (2012) para análise dos sintomas gastrointestinais. No estudo, os autores utilizaram a Escala VAS (VAS, 0 = sem sintomas, 25 = leve, 50 = moderado, 75 = severo, 100 = muito severo) para os sintomas de dor/desconforto abdominal, distensão/gases abdominais, satisfação com os hábitos intestinais e desconforto relacionado a vida diária; associado à Medida de Frequência para os sintomas de flatulência, e

defecação, e ainda, a Escala de fezes de Bristol (LEWIS; HEATON, 1997) para medida de consistência das fezes. Esse método se apresenta ainda mais completo do que a utilização da Escala VAS-SII isolada (BENGTSSON; OHLSSON; ULANDER, 2007) e permite uma avaliação completa de dos sintomas gastrointestinais recorrentes da doença para todos os subtipos de SII.

Em relação ao tipo de carregamento dos simbióticos ou prebióticos, definir qual seria a melhor forma de fazer esse transporte ainda é uma questão que precisa de investigação e o desenvolvimento de estudos comparativos entre as formas de suplemento e alimento são necessários. Nos estudos incluídos nessa revisão, ambos utilizaram uma matriz láctea como carreadora, sendo um dos modos mais comuns de se carrear probióticos e simbióticos por alimentos. Esses produtos são especialmente utilizados por causa das suas características favoráveis para a sobrevivência dos microrganismos durante o período de armazenamento (MAMI-LÓPEZ et al., 2014). Apesar disso, essa revisão destaca que o carregamento em alimentos que não contenham matriz láctea se apresenta como promissor para ensaios clínicos futuros, uma vez que alguns pacientes com SII relatam desconforto associado a ingestão desse tipo de alimento (CANCAVERIC et al., 2020).

O presente estudo não é uma revisão sem limitações. Não foi possível avaliar o efeito das intervenções de interesse através de metanálise devido a importantes diferenças entre os estudos incluídos e a falta de dados para comparação nos pacientes com SII-D.

5 CONCLUSÃO

Os achados desta revisão sistemática indicam que o uso de simbióticos tem potencial para aliviar sintomas globais e de satisfação com os hábitos intestinais na SII. Entretanto, continua não sendo possível delimitar nenhuma conclusão, principalmente devido à grande heterogeneidade entre estudos. Futuros ensaios clínicos sobre esse tópico devem levar em consideração o uso de placebo desprovido dos componentes prebióticos e simbióticos, um período de duração da intervenção que permita avaliação a longo prazo, a unificação de ferramentas para medição dos desfechos (ex.: escala VAS e escala Bristol) e a análise individual dos desfechos por subtipos de SII.

REFERÊNCIAS

- ASHA, M. Z.; KHALIL, S. F. H.. 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 [Squmj]**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 13, 2020. doi: <http://dx.doi.org/10.18295/squmj.2020.20.01.003>.
- BAHRUDIN, M. F. *et al.* Effectiveness of Sterilized Symbiotic Drink Containing *Lactobacillus helveticus* Comparable to Probiotic Alone in Patients with Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome. **Digestive Diseases and Sciences**, [s. l.], v. 65, n. 2, p. 541-549, 2019. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-019-05695-3>.
- BARBARA, G. *et al.* The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 150, n. 6, p. 1305-1318, 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.028>.
- BENGTSSON, M.; OHLSSON, B.; ULANDER, K. Development and psychometric testing of the Visual Analogue Scale for Irritable Bowel Syndrome (VAS-IBS). **BMC Gastroenterology**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 3-7, 2007. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230x-7-16>.
- CANCAREVIC, I. *et al.* Is There a Correlation Between Irritable Bowel Syndrome and Lactose Intolerance? **Cureus**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 6-13, 2020. doi: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.6710>.
- CANTO, G. de L. *et al.* Revisões Sistemáticas da Literatura: guia prático. Curitiba: **Brazil Publishing**, 186 p, 2020.
- CARMO, M. M. R. *et al.* Polydextrose: physiological function, and effects on health. **Nutrients**, [s. l.], v. 8, n. 9, p. 553, 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/nu8090553>.
- CHANG, F. Irritable bowel syndrome: the evolution of multi-dimensional looking and multidisciplinary treatments. **World Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 20, n. 10, p. 2499, 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2499>.
- CHERBUT, C. *et al.* Acacia Gum is a Bifidogenic Dietary Fibre with High Digestive Tolerance in Healthy Humans. **Microbial Ecology in Health and Disease**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 43-50, 2003. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/08910600310014377>.
- CHLEBICZ-WÓJCIK, A.; ŚLIŚEWSKA, K. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics in the Irritable Bowel Syndrome Treatment: a review. **Biomolecules**, [s. l.], v. 11, n. 8, p. 1154, 2021. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/biom11081154>.
- ENCK, P. *et al.* Irritable bowel syndrome. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.], v. 2, n. 1, 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.14>
- FAO, WHO. Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, 2002. Disponível em:

https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf. Acesso em: 05 set. 2021.

FDA. Guidance for Industry: Meta-Analyses of Randomized Controlled Clinical Trials to Evaluate the Safety of Human Drugs or Biological Products Fishers Lane. **U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration**, 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/117976/download>. Acesso em: 05 set. 2021.

FORD, A. C. *et al.* Irritable bowel syndrome. **The Lancet**, [s. l.], v. 396, n. 10263, p. 1675-1688, 2020. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31548-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31548-8).

FORD, A. C. *et al.* Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 48, n. 10, p. 1044-1060, 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15001>.

GIBSON, G. R. *et al.* Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics (isapp) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, [s. l.], v. 14, n. 8, p. 491-502, 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>.

HIGGINS, J. P. T. *et al.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 10 jun. 2021.

HILL, C. *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, [s. l.], v. 11, n. 8, p. 506-514, 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.

LACY, B. E. *et al.* Bowel Disorders. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 150, n. 6, p. 1393-1407, 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.

LEWIS, S. J.; HEATON, K. W. Stool Form Scale as a Useful Guide to Intestinal Transit Time. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 32, n. 9, p. 920-924, 1997. doi: <http://dx.doi.org/10.3109/00365529709011203>.

LOVELL, R. M. *et al.* Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: a meta-analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, [s. l.], v. 10, n. 7, p. 712-721, 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>.

MANI-LÓPEZ, E. *et al.* Probiotic viability and storage stability of yogurts and fermented milks prepared with several mixtures of lactic acid bacteria. **Journal of Dairy Science**, [s. l.], v. 97, n. 5, p. 2578-2590, 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2013-7551>.

MEYDAN, C. *et al.* Improved gastrointestinal health for irritable bowel syndrome with metagenome-guided interventions. **Precision Clinical Medicine**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 136-146, 2020. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/pcmedi/pbaa013>.

MIN, Y. W. *et al.* Effect of composite yogurt enriched with acacia fiber and Bifidobacterium lactis. **World Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 18, n. 33, p. 4563, 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i33.4563>.

NOBAEK, S. *et al.* Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. **American Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 95, n. 5, p. 1231-1238, 2000. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02015.x>.

NOORBAKSH, H. *et al.* Metabolomics analysis revealed metabolic changes in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and metabolic responses to a synbiotic yogurt intervention. **European Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 58, n. 8, p. 3109-3119, 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-018-1855-2>.

OOI, S. L.; CORREA, D.; PAK, S. C. Probiotics, prebiotics, and low FODMAP diet for irritable bowel syndrome – What is the current evidence? **Complementary Therapies in Medicine**, [s. l.], v. 43, p. 73-80, abr. 2019. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2019.01.010>.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, [s. l.], v. 372, n. 71, 2021. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

RANADHEERA, C. S. *et al.* In vitro analysis of gastrointestinal tolerance and intestinal cell adhesion of probiotics in goat's milk ice cream and yogurt. **Food Research International**, [s. l.], v. 49, n. 2, p. 619-625, 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2012.09.007>.

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 508-511, 2007. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rlae/article/view/2463>. Acesso em: 10 set. 2021. doi: [10.1590/S0104-11692007000300023](https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023).

SIMRÉN, M. *et al.* Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a rome foundation report. **Gut**, [s. l.], v. 62, n. 1, p. 159-176, 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302167>.

STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 366 14898, 2019. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>.

SWANSON, K. S. *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, [s. l.], v. 17, n. 11, p. 687-701, 2020. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2>.

World Health Organization. Handbook for good clinical research practice (GCP): guidance for implementation. Switzerland, 2002. Disponível em: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/gcpl.pdf. Acesso em: 05 set. 2021.

APÊNDICE A

Estratégia de busca conforme base de dados

PubMed/MEDLINE: ("Prebiotics"[Title/Abstract] OR "Prebiotic"[Title/Abstract] OR "Synbiotics"[Title/Abstract] OR "Synbiotic"[Title/Abstract] OR "Symbiotics"[Title/Abstract] OR "Symbiotic"[Title/Abstract]) AND ("Irritable Bowel Syndrome"[Title/Abstract] OR "Irritable Bowel Syndromes"[Title/Abstract] OR "IBS"[Title/Abstract] OR "Irritable Colon"[Title/Abstract] OR "Mucous Colitides"[Title/Abstract] OR "Mucous Colitis"[Title/Abstract]).

Embase: ("Prebiotics" OR "Prebiotic" OR "Synbiotics" OR "Synbiotic" OR "Symbiotics" OR "Symbiotic") AND ("Irritable Bowel Syndrome" OR "Irritable Bowel Syndromes" OR "IBS" OR "Irritable Colon" OR "Mucous Colitides" OR "Mucous Colitis"), selecionando-se o filtro para Title, Abstract, Author keywords.

Cochrane: ("Prebiotics" OR "Prebiotic" OR "Synbiotics" OR "Synbiotic" OR "Symbiotics" OR "Symbiotic") AND ("Irritable Bowel Syndrome" OR "Irritable Bowel Syndromes" OR "IBS" OR "Irritable Colon" OR "Mucous Colitides" OR "Mucous Colitis"), selecionando-se o filtro para Title, Abstract, Keyword.

Lilacs: ("Prebiotics" OR "Prebiotic" OR "Synbiotics" OR "Synbiotic" OR "Symbiotics" OR "Symbiotic" OR Prebiótico* OR Simbiótico*) AND ("Irritable Bowel Syndrome" OR "Irritable Bowel Syndromes" OR "IBS" OR "Irritable Colon" OR "Mucous Colitides" OR "Mucous Colitis" OR "Síndrome do Intestino Irritável" OR "Síndrome de Intestino Irritável" OR "SII" OR "Colite Mucosa" OR "Colo Irritável" OR "Cólon Irritável" OR "Síndrome de Colo Irritável" OR "Síndrome de Cólon Irritável" OR "Síndrome do Colo Irritável" OR "Síndrome do Cólon Irritável" OR "Síndrome del Colon Irritable" OR "Síndrome del Intestino Irritable" OR "Colitis Mucosa" OR "Colon Irritable).