

**Evidências científicas da
suplementação probiótica de
Lactobacillus plantarum CECT 7484,
Lactobacillus plantarum CECT 7485
e *Pediococcus acidilactici* CECT 7483
na Síndrome do Intestino Irritável (SII)**

Introdução

As desordens gastrointestinais são um grupo de doenças que impactam o funcionamento intestinal, a saúde emocional e a qualidade de vida do indivíduo, caracterizando uma desordem de interação cérebro-intestino (Drossman, 2016). A Síndrome do Intestino Irritável (SII) compõe esse grupo de doenças e atinge cerca de 7% a 21% da população adulta, sendo mais prevalente em mulheres (Chey et al., 2015; Drossman, 2016).

A SII é uma doença crônica que promove dor e desconforto abdominal, alteração do hábito intestinal resultando em diarreia ou constipação. Sua causa ainda não está bem estabelecida, mas sabe-se que fatores genéticos, epigenéticos associados ao eixo cérebro-intestino e alterações na microbiota são alguns dos elementos que contribuem para a predisposição ao desenvolvimento de SII em alguns indivíduos. Fatores ambientais como vivência de traumas durante a infância, intolerâncias alimentares, uso de antibióticos e infecções entéricas parecem, também, ter relação com o desenvolvimento e sintomas da SII.

Além disso, diversas condições intrínsecas individuais estão associadas com a sintomatologia da doença como (i) aumento da permeabilidade da mucosa intestinal (ii) exacerbação da imunidade da mucosa intestinal e (iii) hipersensibilidade visceral. (Chey et al., 2015; Schmulson & Drossman, 2017; Chong et al., 2019).

Conforme mostra a tabela 01, o diagnóstico é clínico e consiste em rigorosa anamnese do paciente, aplicação dos critérios ROMA IV e exames adicionais para a exclusão de "doenças orgânicas", caso o paciente apresente sintomas de alerta. Os critérios ROMA IV são aplicados na anamnese para auxílio do diagnóstico e classificação da SII e consiste na verificação da existência dos sintomas e histórico dos eventos (i) dor abdominal, no mínimo uma vez por semana nos últimos três meses, associada a dois ou mais eventos (ia) dor abdominal relacionada a defecação (iib) associada a alteração na frequência da evacuação ou (iic) associada a alteração no formato e aparência das fezes. O tratamento ocorre de acordo com os sintomas apresentados pelo paciente e pode incluir medicamentos antiespasmódicos para dor e suplementação de fibras e probióticos (Chey et al., 2015; Drossman, 2016; Lacy & Patel, 2017).

Tabela 01: Critérios para diagnóstico e classificação da Síndrome do Intestino Irritável (SII).

Critérios Roma IV*

Dor abdominal recorrente em média pelo menos 1 dia / semana nos últimos 3 meses, associada a dois ou mais dos seguintes critérios:

1. Relacionado à defecação
2. Associado a uma mudança na frequência da evacuação
3. Associado a uma mudança na forma (aparência) das fezes

* Critérios cumpridos nos últimos 3 meses com início dos sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico.

Classificação da SII

- SII com constipação predominante (SII-C)
- SII com diarreia predominante (SII-D)
- SII com hábitos intestinais mistos (SII-M)
- SII não classificado (SII-U)

Sinais de alerta para considerar exames adicionais

- Aparição dos sintomas depois dos 50 anos
- Sintomas de aparição recente
- Mudanças no hábito intestinal
- Perda de peso não intencional
- Sintomas noturnos
- Histórico familiar de câncer de cólon, doença celíaca ou intestinal inflamatória
- Anemia
- Sangramento retal
- Uso recente de antibióticos
- Tumorações abdominais/retais
- Elevação de marcadores inflamatórios
- Febre

Fonte: Adaptado de (WGO, 2015; Drossman, 2016; Lacy & Patel, 2017).

Evidências científicas da suplementação probiótica de *Lactobacillus plantarum* CECT 7484, *Lactobacillus plantarum* CECT 7485 e *Pediococcus acidilactici* CECT 7483

Os probióticos são microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas conferem benefícios à saúde do hospedeiro (FAO/WHO, 2006). São caracterizados de acordo com o gênero, espécie e cepa (Chey et al., 2015). Algumas cepas são capazes de promover alteração na microbiota modificando o hábito intestinal e alívio dos sintomas da SII como flatulência, dor e distensão abdominal (Saggioro, 2004; Chey et al., 2015).

As cepas *Pediococcus acidilactici* CECT 7483, *Lactobacillus plantarum* CECT 7484 e *Lactobacillus plantarum* CECT 7485 são bactérias gram-positivas, sendo a primeira (CECT 7483), com morfologia cocos e as demais, bacilos. Foram isoladas de amostras fecais de crianças saudáveis e tratadas com diferentes antibióticos. Essa combinação de cepas foi patenteada em 2010 e relatou sua segurança e eficácia no tratamento da inflamação intestinal que foi demonstrada através de estudos em modelos celulares, em animais e ensaios clínicos em humanos. Além disso, essa combinação possui estabilidade decorrente da baixa interação entre si, permitindo o consumo em uma única fórmula (OEPYM, 2011).

O benefício das cepas *Pediococcus acidilactici* CECT 7483, *Lactobacillus plantarum* CECT 7484 e *Lactobacillus plantarum* CECT 7485 está associado com produção de metabólitos secundários, que são denominadas moléculas pós-bióticas.

Essas moléculas podem ser secretadas pelas bactérias residentes da microbiota em resposta a inflamação e pelos probióticos (Segawa et al., 2011; Yamamoto et al., 2014; Perez et al., 2020).

Entre as moléculas destacam-se, acetato, acetilcolina (ACh) e grânulos de polifosfato (polyP) que são responsáveis pela atividade anti-inflamatória e proteção da permeabilidade da barreira intestinal conforme elucidado na figura 01 (Perez et al., 2020). O acetato é um ácido graxo de cadeia curta (AGCC) produzido através da fermentação microbiana. Promove atividades anti-inflamatórias através da redução da síntese de citocinas pró inflamatórias como interleucinas (IL-8 e IL-2) em células epiteliais (Ishiguro et al., 2014).

A acetilcolina é um neurotransmissor, liberada através do nervo vago, que tem sido associada com a regulação do sistema imune. A interação colinérgica com os receptores nicotínicos dos mastócitos presentes na mucosa intestinal resulta em atividade anti-inflamatória (Yamamoto et al., 2014). O polifosfato é uma molécula pós-biótica resultante de diversas cepas probióticas e bactérias da microbiota intestinal. Estudos *in vitro* e em animais mostraram que essa molécula é responsável pela proteção e reparação do epitélio intestinal, mediado através da integrina b1, frente ao estresse oxidativo e excesso de inflamação por diferentes vias de sinalização (Segawa et al., 2011; Tanaka et al., 2015).

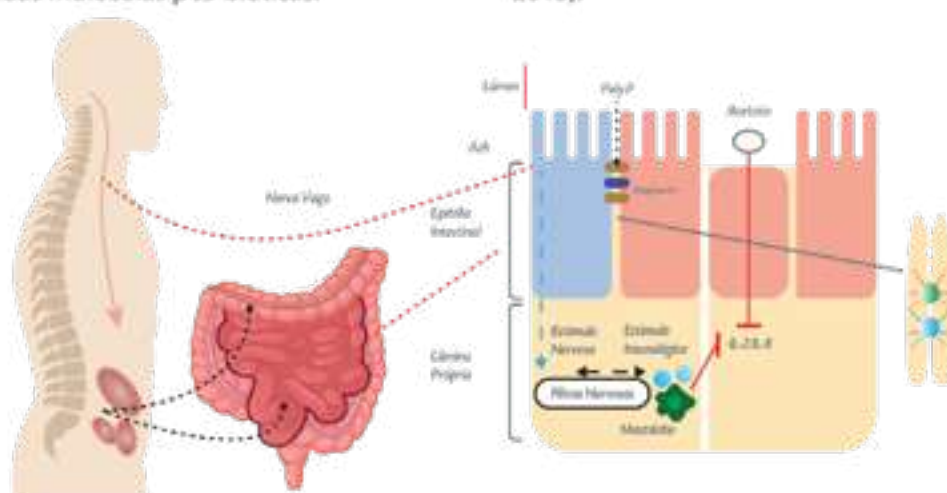


Figura 01: Mecanismo de ação. Adaptado de: Yamamoto et al., 2014; Segawa et al., 2011; Bharucha, 2013)

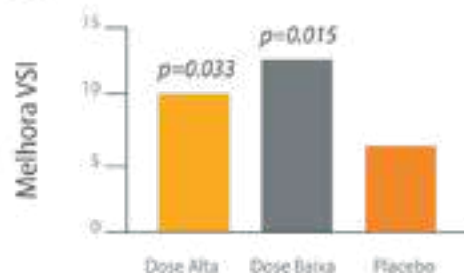
Dados de Eficácia

Para avaliar a melhora nos sintomas e na qualidade de vida dos pacientes, os estudos clínicos aplicam questionários validados. O IBS-QoI é o questionário que avalia a síndrome do intestino irritável relacionado a qualidade de vida. Essa ferramenta utiliza medidas consideradas relevantes para os pacientes como saúde emocional, mental, sono, atividade física, dieta e relações sociais. Outros métodos também são utilizados como o índice de sensibilidade visceral (VSI), uma escala de ansiedade específica para sintomas gastrointestinais (Hahn et al., 1997; Lorenzo-Zúñiga et al., 2014).

Lorenzo-Zúñiga et. al (2014) avaliaram a eficácia na qualidade de vida e sensibilidade visceral através da aplicação do IBS-QoI e VSI em indivíduos com SII. Os indivíduos foram suplementados com diferentes dosagens das cepas *Pediococcus acidilactici* CECT 7483, *Lactobacillus plantarum* CECT 7484 e *Lactobacillus plantarum* CECT 7485. Conforme os resultados apresentados na figura 2, os indivíduos que receberam a combinação das cepas probióticas, tanto em alta ($1-3 \times 10^{10}$ UFC/cápsula) como baixa dosagem ($3-6 \times 10^9$ UFC/cápsula), tiveram melhora significativa na qualidade de vida e na sensibilidade visceral quando comparado ao grupo placebo. O fato de, ao final do estudo, não haver diferença estatística entre os resultados dos grupos que receberam doses maiores e menores, sugere que um efeito platô pode ser obtido com a menor dose.

Além da melhora na qualidade de vida, a suplementação com essas 3 cepas probióticas auxilia na redução da dor abdominal. Barraza-Ortiz et al (2020) avaliaram o uso dos probióticos combinados ou não com medicamento antiespasmódico e verificaram melhora com significância estatística na resposta a dor abdominal, na consistência das fezes e na qualidade de vida em todos os grupos avaliados. No entanto, a melhora foi mais expressiva no grupo que utilizou antiespasmódico, conforme mostra a figura 3 a seguir. A combinação probiótica pareceu atuar em sinergia com o medicamento antiespasmódico utilizado na Sii.

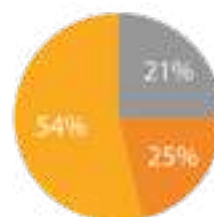
2A



2B

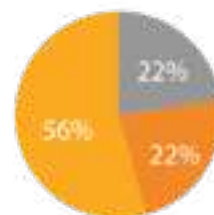
Dose Alta

n = 24



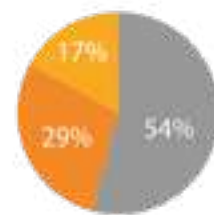
Dose Padrão

n = 23



Placebo

n = 24



P=0.009 Pela diferença entre os grupos

Figura 02: Resultados de Lorenzo-Zúñiga et al., 2014. Fig 2A: Melhora no score de sensibilidade visceral entre grupo placebo e alta dose em 3 semanas. Fig 2B: Melhora na qualidade de vida.

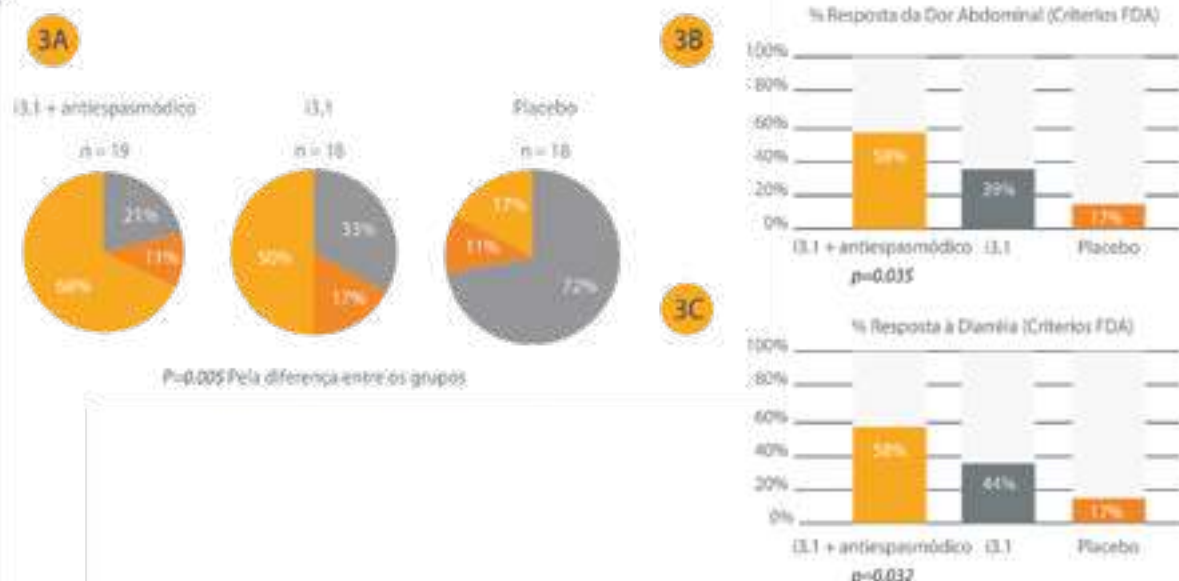


Figura 3: Resultados de Barraza-Ortiz et al., 2020. Fig 3A: Melhora na qualidade de vida. Fig 3B: Melhora na resposta a dor abdominal. Fig. 3C: Melhora na consistência das fezes associada a diarreia.

Apesar de complexo diagnóstico e múltiplos sintomas apresentados pelos pacientes, a eficácia da suplementação com probióticos para tratamento dos sintomas da SII está bem estabelecida através de revisões sistemáticas, meta análises e recomendações da Diretriz Mundial de Gastroenterologia (Didari et al., 2015; WGO, 2017; Dale et al., 2019).

Ainda, a meta-análise que englobou 1.793 pacientes demonstrou o benefício da suplementação probiótica a partir de 6 a 8 semanas na qualidade de vida, dor abdominal, escore e sintomas gerais da SII (Didari et al., 2015).

Dados De Segurança

Os probióticos precisam demonstrar que são seguros através de estudos *in vivo* e *in vitro* que mostrem que as cepas não são capazes de promover danos ao hospedeiro. Para isso alguns requisitos são exigidos pelas agências regulatórias, entre os essenciais estão (i) identificação do grupo de risco que o micro-organismo pertence e (ii) ensaios *in vitro* e *in vivo* que garantem que os micro-organismos não possuem genes de resistência a antibióticos ou qualquer fator de virulência (Anvisa, 2021).

A resistência a antimicrobianos das três cepas foi avaliada conforme diretriz da Agência Europeia de

Segurança em Alimentos (EFSA) e todas demonstraram ser seguras nesse quesito (Perez, et al., 2020). A EFSA ainda concedeu aprovação de segurança das cepas devido ao histórico de segurança das unidades taxômicas dessas espécies bacterianas (OEPYM, 2011).

Nesse sentido, estudos conduzidos em humanos suplementados com a combinação das três cepas em diferentes doses com e sem medicamentos associados não relataram efeitos adversos com a suplementação do probiótico. (Lorenzo-Zúñiga et al., 2014; Barraza-Ortiz et al., 2020; Cano-Contreras et al., 2020).

Vale ressaltar que a SII é uma doença crônica com diagnóstico e tratamento médico. Dessa forma, caso algum paciente apresente evento adverso ou não se adapte ao tratamento com probióticos, o médico possui autonomia para ajustar a conduta terapêutica.

A Diretriz da Organização Mundial de Gastroenterologia (WGO, 2017), dentre suas recomendações, reconhece que a suplementação da combinação das cepas probióticas *Pediococcus acidilactici* CECT 7483, *Lactobacillus plantarum* CECT 7484, *Lactobacillus plantarum* CECT 7485 pode ser benéfica para o tratamento da SII em doses de 3–6 × 10⁹ UFC/cápsula, uma vez / dia.

Conclusão

A SII interfere na qualidade de vida dos indivíduos portadores dessa condição. Os tratamentos disponíveis e recomendados são medicamentosos, intervenção na dieta e uso de suplementos probióticos. O uso de probióticos para SII é uma estratégia segura e eficaz capaz de aliviar os sintomas clássicos como dor e desconforto abdominal, além de contribuir com a melhoria na qualidade de vida do indivíduo.

A suplementação com *Lactobacillus plantarum* CECT 7484, *Lactobacillus plantarum* CECT 7485 e *Pediococcus acidilactici* CECT 7483 demonstrou em estudos clínicos reduzir a hipersensibilidade visceral, melhorar a dor abdominal e a consistência das fezes em paciente com SII.

Referências Bibliográficas

- ANVISA. Guia para instrução processual de petição de Avaliação de probióticos para uso em Alimentos 2021. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5280930/guia+21+v2.pdf/dac5bf5f-ae56-4444-b53c-2cf0f7c15301>.
- BARRAZA-ORTEZ, Diego A. et al. Combination of a probiotic and an antispasmodic increases quality of life and reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a pilot study. *Digestive Diseases*, v. 39, n. 3, p. 294-300, 2021.
- BHARUCHA, AE, MBBS, MD. Gastrointestinal motility and functional disorders. *ACP Medicine*, 2013. Disponível em: https://www.medicina-net.com.br/conteudos/acp-medicine/6557/motilidade_gastrointestinal_e_disturbios_funcionais.htm#. Acesso em: 06 de julho, 2021.
- CANO-CONTRERAS, Ana D. et al. Efficacy of i3. 1 Probiotic on Improvement of Lactose Intolerance Symptoms: A Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2020.
- CHEY, William D.; KURLANDER, Jacob; ESWARAN, Shanti. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *Jama*, v. 313, n. 9, p. 949-958, 2015.
- CHONG, Pei Pei et al. The microbiome and irritable bowel syndrome—a review on the pathophysiology, current research and future therapy. *Frontiers in microbiology*, v. 10, p. 1136, 2019.
- DALE, Hanna Fjeldheim et al. Probiotics in irritable bowel syndrome: an up-to-date systematic review. *Nutrients*, v. 11, n. 9, p. 2048, 2019.
- DIDARI, Tina et al. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World journal of gastroenterology: WJG*, v. 21, n. 10, p. 3072, 2015.
- DROSSMAN, Douglas A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*, v. 150, n. 6, p. 1262-1279. e2, 2016.
- Guia mundial de la WGO Probióticos y prebióticos. Disponível em: www.worldgastroenterology.org.
- Guia Mundial WGO. Síndrome do Intestino Irritável: uma Perspectiva Mundial. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/irritable-bowel-syndrome-ibs/irritable-bowel-syndrome-ibs-portuguese>.
- HAHN, B. A. et al. Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, v. 11, n. 3, p. 547-552, 1997.
- ISHIGURO, Kazuhiro et al. Suppressive action of acetate on interleukin-6 production via tubulin- α acetylation. *Immunology and cell biology*, v. 92, n. 7, p. 624-630, 2014.
- LACY, Brian E.; PATEL, Nihal K. Rome criteria and a diagnostic approach to irritable bowel syndrome. *Journal of clinical medicine*, v. 6, n. 11, p. 99, 2017.
- LORENZO ZÚRIGA, Vicente et al. I. 31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World journal of gastroenterology: WJG*, v. 20, n. 26, p. 8709, 2014.
- OEPYM, OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS. Número de publicación: 2 437 940. Disponível em: <https://patentimages.storage.googleapis.com/22/6f/f3/6bdfad0334761/ES2437940T3.pdf>.
- PEREZ, Marta et al. Derived postbiotics of a multi-strain probiotic formula clinically validated for the treatment of irritable bowel syndrome. *The FASEB Journal*, v. 34, n. 51, p. 1-1, 2020.
- RODRIGUES, P. A. F. et al. Fisiologia da barreira epitelial intestinal. In: *Sistema digestório: integração básico-clínica*. Capítulo 18. Disponível em: [OpenAccess-Rodrigues-9788580391893-18.pdf](https://openaccess.rodrigues-9788580391893-18.pdf). Acesso em 06 de julho, 2021.
- SAGGIORO, Alfredo. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Journal of clinical gastroenterology*, v. 38, p. S104-S106, 2004.
- SCHMULSON, Max J.; DROSSMAN, Douglas A. What is new in Rome IV. *Journal of neurogastroenterology and motility*, v. 23, n. 2, p. 151, 2017.
- SEGAWA, Shuichi et al. Probiotic-derived polyphosphate enhances the epithelial barrier function and maintains intestinal homeostasis through integrin- β 3 MAPK pathway. *PLoS one*, v. 6, n. 8, p. e23278, 2011.
- TANAKA, Kazuyuki et al. Probiotic-derived polyphosphate improves the intestinal barrier function through the caveolin-dependent endocytic pathway. *Biochemical and biophysical research communications*, v. 467, n. 3, p. 541-548, 2015.
- YAMAMOTO, Takeshi et al. Anti-allergic role of cholinergic neuronal pathway via $\alpha 7$ nicotinic ACh receptors on mucosal mast cells in a murine food allergy model. *PLoS one*, v. 9, n. 1, p. e85888, 2014.

Bifilac
Sii



Recomendação de uso:⁵

1x

UMA VEZ

AO DIA

Contém 30 cápsulas

