

Effect of a probiotic mix on functional constipation in adult women: a randomized double-blind study

Josilene Maria Ferreira Pinheiro*
Maria Nazaré Batista*
Candyce de Lima e Silva*
Flávia Nunes de Lima Barroso*
Geovanna Torres de Paiva*
Amanda de Sousa Rebouças*
Rand Randall Martins*

622

Effect of a probiotic mix on functional...
O Mundo da Saúde, São Paulo - 2019;43(3): 622-639

Abstract

Constipation is a common clinical condition in women, and the use of probiotics is indicated for the improvement of gastrointestinal functions. The objective of this study is to evaluate the effectiveness of a mix of 6 strains of probiotics (genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*) in women with symptoms of constipation. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted with 84 women diagnosed with constipation (ROMA III criteria) who were followed for 6 weeks. 1-2x10⁹ CFU of probiotics (intervention group) and 3-6g of maltodextrin (placebo group) were used. For comparison between groups, Pearson's chi-squared and Student's t tests ($p \leq 0.05$) were applied. In the intervention group, 38 women completed the study versus 31 in the placebo group. In the ROMA III criteria grouping, the placebo group showed an improvement in the 3rd and 4th weeks ($p=0.033$) when given two daily doses of the products. The number of bowel movements increased from ≤ 3 - at baseline in both the intervention and control groups - to an average of 4.42 ± 1.7 and 4.87 ± 3.2 at week six, respectively, with no differences between weeks ($p > 0.05$). There was an improvement in gastrointestinal symptoms and stool consistency over the period, the latter being significant at the 5th intervention week ($p=0.039$). It was concluded that despite the improvement in the number of bowel movements, stool consistency, gastrointestinal symptoms and the ROMA III criteria grouping, there were the group using probiotics was not superior to the placebo.

Keywords: Probiotics, Intestinal Constipation, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*.

INTRODUCTION

Constipation is a multifactorial bowel disorder characterized by the presence of two or more symptoms within 3 months and beginning at least 6 months before diagnosis. It is defined by the Rome III and IV criteria as: effort to evacuate, irregular or hard stools, sensation of incomplete evacuation, sensation of obstruction, manual maneuvers to facilitate defecation and a number of bowel movements less than 3 times a week. Its origin may be of a nonorganic cause: primary or functional (physical inactivity, low fiber diet, low fluid intake, lifestyle, gender, age, work routine,

and income); or an organic cause: secondary to endocrine or metabolic causes^{1,2,3}.

The prevalence of constipation, both worldwide and in Brazil, is variable and can exceed 30% in the adult population^{4,5}, and is three times higher in females and one of the main reasons for medical consultation; thus, making it a public health problem due to expenses with diagnosis and treatment⁶. Recently, a study with 3029 Brazilian women identified the self-reported prevalence of 43% of constipation, which was cited as the cause of 80% of changes in mood,

DOI: 10.15343/0104-7809.20194303622639



concentration and sexual life. This can, in turn, compromise their quality of life⁷.

To improve symptoms, lifestyle changes (physical activity, diet), use of laxatives, fiber, teas, increased water consumption, and use of probiotics and/or symbiotics have been prescribed and used^{1,7}. Probiotics are increasingly being studied in the treatment of constipation, but the mechanisms by which they work are still uncertain. Meta-analyses of double-blinded randomized clinical trials have heterogeneity across studies, as they vary greatly in strain type, amount, duration, presentation and population. Current evidence points to intestinal dysbiosis as a possible cause of this gastrointestinal disorder^{9,10}. Although the human microbiota is composed of more than 400 bacterial species, this colonization is not permanent, since a decrease in the population of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in adults with constipation has already been proven⁹. Due to the interference of life habits and health condition, greater vigilance is required for the need for supplementation of beneficial bacteria that will perform various functions in the body, such as synthesis of vitamins, enzymes, metabolic, immunomodulatory and digestive function¹¹.

Probiotic and prebiotic treatment can increase the number of beneficial bacteria in the gut, favoring its motility, increasing the number of bowel movements and improving the consistency of stools^{12,13}. Some strains, due to their fermentative activity, produce organic compounds that increase the amount of acidity in the intestine, preventing the multiplication of pathogenic bacteria, preventing possible changes and regulating bowel function¹⁴.

This beneficial effect has been identified in several randomized controlled trials that compared probiotics and placebos using isolated or associated strains, or the use of symbiotics (prebiotic with probiotics) added to dairy derivatives^{8,15}. However, there are few studies with 6 strains administered alone, which requires further studies. From this perspective, the present study aimed to evaluate the effectiveness of using a mix of 6 strains of probiotics of the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, on the

frequency and consistency of stools and other gastrointestinal symptoms of adult women with functional constipation.

METHODS

This was a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial, approved by the Research Ethics Committee of the Onofre Lopes University Hospital - Federal University of Rio Grande do Norte - UFRN (Opinion No. 1.753.975), performed in the same hospital from August to December 2016. A sample size of 40%, error of 5%, study power of 80% and sample loss of 10% were used for sample calculation. Thus, 42 participants were needed in each group.

Adult women aged 22 to 60 years old who had functional constipation according to Rome III criteria were invited to participate in the study, which characterizes the presence of 2 or more of the following symptoms within the previous 3 months: evacuation less than or equal to a frequency of three times a week, one episode per week of fecal incontinence, fecal retention or retention posture, pain or difficulty to evacuate hardened stools, presence of a large fecal mass, history of bulky stools that clog the toilet². The Rome IV criteria were not adopted because, during the collection period, the Rome III criteria were still in force.

Exclusion criteria were: 1) conditions that favors the constipation of organic origin, such as neurological disease, colon cancer, hypothyroidism, obstructions, inflammatory bowel disease, kidney disease, diabetes; 2) conditions that may worsen with the use of placebo (maltodextrin), such as insulin resistance and glucose intolerance; 3) pregnancy, lactation; 4) use of medications that alter intestinal motility; 5) use of antibiotics; 6) use of alcohol and smoking.

After recruitment (dissemination through digital posters) and randomization through a randomized sequenced table (generated by the EXCEL program), subjects were allocated to both groups: intervention (probiotic treatment) and

control (maltodextrin use). To ensure blinding between participants and researchers, the research team was divided into the recruitment, allocation, treatment and outcome assessment phases.

At baseline, sociodemographic data and clinical condition (constipation) were collected. To assess the quality of food intake, the questionnaire "How is your diet?" was applied, which is part of the Food Guide for the Brazilian Population - 2008¹⁶. For the nutrition status indicators weight (100g precision analog scale), height (vertical stadiometer, with a bilateral scale from 35 to 213 cm and resolution of 0.1 cm) and waist circumference (inelastic tape measure accurate to 0.1cm) were measured.¹⁷ As for Body Mass Index (BMI), the World Health Organization (WHO) classification for adults aged 20 to 59 years was used¹⁸.

Subjects allocated to the intervention group received a mix of 6 strains with 1x10⁹ Colony Forming Units (CFU) for each: 0.02g *Lactobacillus rhamnosus* (SP1 100MLD), 0.01g *Lactobacillus casei* (F19), 0.01g *Lactobacillus acidophilus* (LA-14), 0.02g *Bifidobacterium longum* (BB536), 0.02g *Bifidobacterium bacterium brief* (M-16V), and 0.01g *Bifidobacterium lactis* (HN-019), added to 1g of inulin. Control subjects received 3g of maltodextrin (an easily digestible and absorbable carbohydrate). The amount corresponded to the use of 1 sachet per day during the first, second, fifth and sixth week; and 2 sachets a day during the third and fourth week. The sachets should be dissolved in 100ml of cold water and taken before bedtime and fasting. Placebo (maltodextrin) had a white color and probiotic-like smell, with slightly different in taste. The packaging of the probiotic and placebo sachets consisted of platinum paper, making it impossible to distinguish the products. The amount for each week was stored in an opaque, sealed envelope, enumerated according to the week of treatment by the investigator responsible for randomization.

Participants were initially assessed concerning sociodemographic (age, workload, physical activity), anthropometric (weight, height, body mass index, waist circumference),

food (consumption of cereals, fruits, vegetables, legumes, water, changes in diet) and clinical (time of constipation, use of laxatives and fiber compound) characteristics. In order to evaluate the number of bowel movements, stool consistency, occurrence of abdominal symptoms and use of medication during the treatment period, 6 forms (recording diary) corresponding to 6 weeks were submitted and were completed daily by the subjects. They were monitored weekly by the researcher upon receiving the diary and delivering the products, or by telephone, to verify that the probiotic/placebo were being used. Some, due to absences from the institution (vacation, leave), received the products in sufficient quantities to cover the period of absence, returning the diaries at the end of the intervention.

Stool consistency was measured by the Bristol Stool Form Scale,¹⁹ which ranks 7 categories: 1- separate and hard pellets; 2- hard tubular shape; 3- tubular shape with surface cracks; 4- tubular shape, soft and smooth; 5- soft globules, defined edges; 6- pasty feces; 7- liquid stools. This study, types 1, 2 and 3 were classified as hard, types 4 and 5 as soft and types 6 and 7 as liquid. The categorization of gastrointestinal symptoms (flatulence, abdominal pain, bloating and nausea) were classified according to the number of incidents per week and then categorized as present or absent.

For statistical analysis, the data were initially entered into an Excel program which, after peer review and coding, was transferred to the SPSS® 20.0 (*Statistical Package for Social Science*).

After verifying the presence of outliers and missing values, the quantitative variables were initially analyzed by the Komogorov-Smirnov test to verify distribution normality. The Student's T test and paired T test (normal distribution) for quantitative variables, and the Pearson's chi-squared test for categorical variables were used for inferential statistics. A p-value <0.05 was considered statistically significant, with a 95% confidence interval. Results are displayed as absolute and relative frequencies for categorical data, and for quantitative data they are as mean and standard deviation.

RESULTS

Of the 106 women diagnosed with constipation assessed for eligibility, 22 were excluded for various reasons, highlighting food intolerance and/or allergy and insulin resistance. Therefore, 42 were randomized into the intervention group and 42 into the control group. During the intervention, 05 dropped out or discontinued and 03 were not analyzed because they used laxatives during the intervention (Figure 1).

The average age of women was 36.84 ± 11.4 years for the intervention group and 39.74 ± 10.3 years for the control group. There was no difference regarding demographic and clinical characteristics between groups, who had similar anthropometric measurements, physical activity, constipation time. As for eating habits, the difference seen was only with a lower consumption of vegetables and a higher consumption of legumes for the group that received probiotics. No differences were found for water and fruit consumption (Table 1).

Gastrointestinal symptoms - flatulence,

abdominal pain, bloating and nausea - were initially reported by 36.8% of the probiotic group and 20.6% of the placebo group, and decreased over the weeks to 23.2% and 15.9%, respectively. None of the participants reported adverse effects of the products during the intervention.

When the groups were evaluated according to the Rome III criteria grouping, there was a statistical difference between them during the 3rd and 4th week ($p=0.033$), favoring the placebo group. However, this difference did not remain in the following weeks. (Table 2).

Both the probiotic group and the placebo group (maltodextrin) had a weekly average of less than or equal to three bowel movements at baseline, increasing the frequency after the intervention, but without significant intra and intergroup differences ($p>0.05$) (Table 3). In assessing the consistency (hard and soft) of stools, the higher frequency of soft stools was attributed to the probiotic group, but with a significant difference only at the fifth week ($p=0.039$). (Table 4).

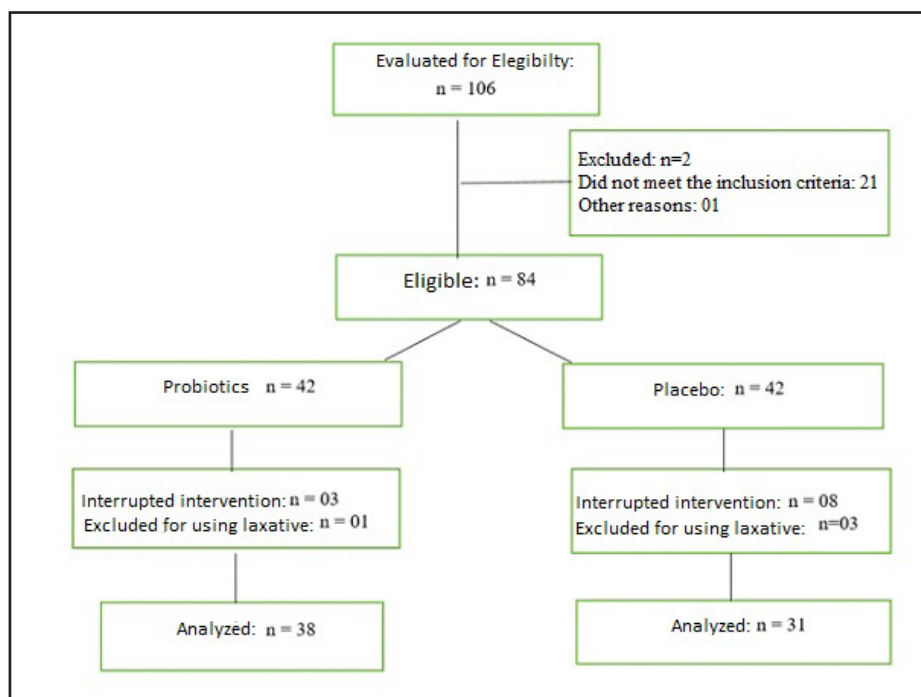


Figure 1 – CONSORT diagram of women recruited, treated and analyzed.

Table 1– Sociodemographic characteristics, lifestyle and diet of women with functional constipation treated for 6 weeks with probiotics or placebo. Natal, RN, 2016.

	Probiotics μ (DP)	Placebo μ (DP)	p
Age (Years)	36.84 (11.4)	39.74 (10.3)	0.277 ^a
Weight (kg)	67.89 (11.4)	63.55 (9.3)	0.093 ^a
BMI (kg/m ²)	26.89 (4.3)	25.45 (3.1)	0.126 ^a
CC (cm)	84.97 (9.2)	82.1 (8.1)	0.182 ^a
Constipation time (years)	15.47 (8.5)	13.23 (8.4)	0.278 ^a
Workload	42.32 (9.2)	40.65 (8.1)	0.560 ^a
	n (%)	n (%)	
Practices Physical activity			0.908 ^b
No	21 (30.9)	17 (25.0)	
Yes	17 (25.0)	13 (19.1)	
Laxative Usage Prior to Research			0.815 ^b
Yes	21 (30.4)	18 (26.1)	
No	17 (24.6)	13 (18.8)	
Previous use of probiotics			0.160 ^b
Yes	03 (4.3)	06 (8.7)	
No	35 (50.7)	25 (36.2)	
Previous use of fiber compound			0.691 ^b
Yes	14 (20.3)	10 (14.5)	
No	24 (34.8)	21 (30.4)	
Change in diet before intervention			0.862 ^b
Yes	30 (43,5)	25 (36,2)	
No	08 (11,6)	06 (8,7)	
Eating habits			
Daily grain consumption			0.058 ^b
< 6 servings	29 (42.6)	15 (22.1)	
≥ 6 servings	09 (13.2)	15 (22.1)	
Daily Fruit Consumption			0.474 ^b
< 3 servings	12 (17.7)	12 (17.7)	
≥ 3 servings	26 (38.2)	18 (26.5)	
Vegetable Consumption per day			0.039 ^b
< 3 servings	33 (48.5)	30 (44.1)	
≥ 3 servings	05 (7.4)	00 (0.00)	
Legume Consumption 1 x day			0.034 ^b
No	17 (25.0)	10 (14.7)	
Yes	21 (30.9)	20 (29.4)	
Daily water consumption			0.829 ^b
< 6 cups	18 (26.5)	15 (22.1)	

to be continued...

continuation table 1...

	Probiotics μ (DP)	Placebo μ (DP)	p
≥ 6 cups	20 (29.4)	15 (22.1)	
Change in diet during intervention			
Yes	0	0	
No	38 (55%)	31 (45%)	

μ: Average. SD: Standard Deviation.

aStudent's t test

bPearson's chi-squared test.

Table 2– Prevalence of women who received intervention with probiotics or placebo and met two or more of the ROMA III criteria. Natal, RN, 2016.

Intervention Week	Probióticos n (%)	Placebo n (%)	p*
First week	21 (30.4)	12 (17.4)	0.171
Second week	21 (30.4)	10 (14.5)	0.056
Third week	15 (21.7)	05 (7.2)	0.033
Fourth week	18 (26.1)	07 (10.1)	0.033
Fifth week	16 (23.2)	13 (18.8)	0.989
Sixth week	10 (14.5)	05 (7.2)	0.308

*Pearson's chi-squared test

Table 3– Weekly difference in the number of bowel movements among women with functional constipation during intervention. Natal, RN, 2016.

Weekly difference	Probiotics	p*	CI	Placebo μ (SD)	p*	CI
1 st and 2 nd week	0.158 (2.31)	0.679	-1.24-0.33	0.452 (2.14)	0.250	-0.61-0.92
3 rd and 4 th week	0.395 (1.91)	0.211	-0.84-0.45	0.194 (1.76)	0.545	-0.23-1.02
5 th and 6 th week	0.158 (1.84)	0.600	-0.98-0.52	0.226 (2.04)	0.543	-0.45-0.76

μ: Average. CI: Confidence Interval. SD: Standard Deviation;

*Paired T test

Table 4– Prevalence of women with functional constipation who reported soft and hard stools within 6 weeks of intervention. Natal, RN, 2016.

	Probiotics (n=38)		Placebo (n=31)		p*
	Soft stools n (%)	Hard stools n (%)	Soft stools n (%)	Hard stools n (%)	
1 st Week	12 (31.6)	26 (68.4)	9 (29.0)	21 (67.4)	0.889
2 nd Week	15 (39.5)	23 (60.5)	8 (25.8)	22 (71.0)	0.260
3 rd Week	20 (52.6)	18 (46.4)	11 (35.5)	18 (58.1)	0.232
4 th Week	17 (44.7)	20 (52.6)	10 (31.3)	21 (67.7)	0.251
5 th Week	20 (52.6)	18 (46.4)	8 (25.8)	21 (67.7)	0.039
6 th Week	20 (52.6)	18 (46.4)	11 (35.5)	18 (58.1)	0.232

Individuals who had number of bowel movements = 0 were not counted.

*Pearson's chi-squared test.

DISCUSSION

The literature points to a higher concentration of pathogenic bacteria²⁰ and a lower concentration of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in the microbiota of women with constipation¹⁰. The presence of these microorganisms is associated with improved intestinal transit time, number of bowel movements, stool consistency and gastrointestinal symptoms^{8,9,12}.

Unlike other studies, the results presented here show that both the group that received the probiotic mix and the group that received maltodextrin improved parameters of the total number of weekly bowel movements - when compared to the baseline period - which had reported less than or equal to 3 times a week. This difference was not statistically significant between and within the groups; even though they were homogeneous regarding demographic, anthropometric and lifestyle data. Regarding stool consistency, although there was no statistically significant difference, more than 20% of the probiotic group reported an improved consistency at the end of the study, whereas placebo group was only 6%.

The probiotic strains used in this study have been associated with improved intestinal transit time and improved stool consistency, but administered alone and in larger amounts, making comparison difficult. Optimal concentrations are not yet established in consensus^{8,9}. It is known that the therapeutic effect of probiotics depends on the bacterial strains, the amount administered, the form of administration and the individuality and clinical condition of the host.

Even analyzing the diagnostic criteria of constipation (ROMA III)² together with the marked reduction in symptoms in both groups, the results did not favor the group that used the probiotics. Taking 2 maltodextrin sachets daily in the third and fourth weeks of treatment significantly reduced the frequency of symptoms in the group that used it. The literature shows no effect of this carbohydrate at a dose of 1g to 2g on gastrointestinal symptoms.

A high response in the control group has

been described in the literature as a placebo effect. Others describe the *HawThorne effect*, which would be a positive change in behavior when being observed²¹. In this study, considering this effect, the participants in the control group could have changed their eating habits, water consumption and physical activities and variables that could contribute to the improvement of symptoms. However, the number of participants who discontinued the intervention should be considered, as adherence is one of the main barriers to clinical research. Despite trying to avoid these biases, through weekly contacts by the research team, some participants stopped filling out the diary and/or discontinued the treatment, being excluded from the sample. The reasons may be diverse, such as cultural and socioeconomic reasons, but it was not the objective of this study to perform this in-depth evaluation.

In the study by Jayasimhan *et al.*²², who also evaluated a mix of probiotics with almost all strains in that same study but added fructooligosaccharides and served in fermented milk drink, the result in 108 adults was significantly better for the intervention group concerning the Rome III criteria. The synergism between strains or prebiotic fibers has health benefits, with functional properties, which may illicit a beneficial effect within the host²³.

Randomized, placebo-controlled clinical trials in women with constipation assessing the efficacy of probiotics using pure strains without the addition of prebiotics and/or added to dairy preparations are scarce. In a meta-analysis of randomized controlled trials⁸ with 14 studies examined, only 4 included 17 to 30 women, and only one study included 126 women. These studies used *Bifidobacterium lactis* strains, which ranged from 1 to 25x10⁸-10 CFU/day, added to cheese or fermented milk, with an intervention time ranging from 2 to 4 weeks. In the study by Waitzerbeg *et al.*¹², a symbiotic compound (*L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. paracasei*, *B. lactis* + *Fructooligosaccharides*) was used in 49 women and maltodextrin (placebo) in 50 women. In the study by Yang *et al.*²⁴, with 126 women, 63

used acidified milk added with *Bifidobacterium lactis* for two weeks. Both studies and the meta-analysis showed statistically significant results in the improvement of intestinal transit time, and/or frequency of bowel movements, and/or improvement of gastrointestinal symptoms. In a systematic review of randomized controlled trials with the use of *Bifidobacterium lactis* added to fermented milk, in 538 healthy women aged 18 to 30 years, gastrointestinal symptoms significantly decreased in the intervention group²⁵. Faced with these results, it is questioned whether prebiotic fibers or probiotic acidified dairy compounds could have contributed to better bowel function.

In the study by Moreira *et al.*²⁶, developed with 49 women aged 20 to 50 years, who received fermented milk with *Bifidobacterium animalis* in the intervention group and probiotic-free fermented milk in the 60-day control group, the results pointed to similar effects between the groups when evaluating bowel movements, sensation of emptying and the Bristol scale.

It should be considered that most studies are directed to the adult population of both sexes. A meta-analysis of randomized crossover and parallel group studies that evaluated intestinal transit time concluded that the effect of probiotics is moderately effective in adults with constipation when specifically evaluating certain strains, such as *Bifidobacterium lactis*, which showed better results⁹. It is noteworthy that of the 15 studies, only one of them had used the capsule probiotic (*Bifidobacterium lactis* + maltodextrin). Another used a sachet with a mix of 5 probiotics + psyllium. In the other studies, which were part of this meta-analysis, probiotics were added to fermented milk preparations.

Considering that lifestyle, such as diet, water consumption and physical activity can be potential confounders with causal effects on outcomes, the study sought to control these variables through a dietary and physical activity questionnaire. All women reported

not having changed their habits during the intervention. When the consumption of fruits, which contain more fibers, and the water consumption for more than or equal to 6 glasses a day were evaluated, there was no significant difference that could influence the results. The consumption of cereals, legumes and vegetables, influenced the group that received probiotics because they consumed a little more, showing significant difference, which may have contributed to a better result in the number of bowel movements and stool consistency.

It is important to recognize that there are limitations and that other methods can better control the effects presented, such as the 24-hour food questionnaire applied in the study by Yang *et al.*²⁴ at the beginning, middle and end of the intervention, finding a constant and therefore not interfering with the outcome of the study. The possibility of information bias can also be considered, as the responses to the intervention were self-reported. Another limitation was the impossibility of using a placebo with the same organoleptic characteristics as the probiotic mix, since maltodextrin has a distinct taste, solubility and texture. As the study was conducted in a work environment, there may be information exchange among participants. Strengths of this study include allocation, inclusion criteria, randomization, blinding, group control and homogeneity.

Further studies are needed using the same strains twice daily or for more than 6 weeks to assess a better response in gastrointestinal health. The adherence of participants in intervention studies is poorly studied, but it is necessary to search for strategies that promote better adherence of the subjects and, consequently, a better evaluation regarding the effect of the use of probiotics on functional constipation. The possibility of the "placebo effect" also needs further study to avoid compromising the results in the intervention group.

CONCLUSION

Women in the intervention and placebo groups showed an improvement in the number of bowel

movements, stool consistency, gastrointestinal symptoms, and the ROMA III criteria grouping.

However, the probiotic mix was not superior to the placebo in the regression of constipation.

REFERENCES

1. Neto FC, Pinto RA, Sobrado LF, Nahas SN, Ceconello I. Diagnosis and treatment of constipation: a clinical update based on the Rome IV criteria. *J coloproctol.* 2018;38(2):137-44.
2. Drossman DA, et al. Rome III: the functional gastrointestinal disorders. 3rd ed. McLean VA: Degnon Associates; 2006; p.885-93.
3. Collete VI, Araújo CI, Madruga SW. Prevalência e fatores associados a constipação intestinal: um estudo de base populacional em pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2010;27(7):391-402.
4. Sacomori C, Silveira C, Sperandio FF, Cardoso FL. Prevalence, repercussion and factors associated with intestinal constipation in women in Florianopolis. *J Coloproctol.* 2014;34(4):254-9.
5. Sethi S, Mikami S, Leclair J, Park R, Jones M, Wadhwa V, Sethi N, Cheng V, Friedlander E, Bollom A, Lembo A. Inpatient Burden of Constipation in the United States: An Analysis of National Trends in the United States from 1997 to 2010. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(2):250-56.
6. Magalhaes AMM, Martins CMS, Falk MLR, Fortes CV, Nunes VB. Perfil dos profissionais de enfermagem do turno noturno de um hospital de clínicas de Porto Alegre. *Rev HCPA.* 2007;27(2):16-20.
7. Del'arco APWT, Magalhães P, Quilici FA. SIM Brasil study – Women's Gastrointestinal Health: gastrointestinal symptoms and impact on the Brazilian women quality of life. *Arq Gastroenterol.* 2017;54(2):115-22.
8. Dimidi E, Cristodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(4):1075-84.
9. Miller LE, Zimmermann AK, Ouwehand AC. Contemporary meta-analysis of short-term probiotic consumption on gastrointestinal transit. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(21):5122-31.
10. Khalif IL, Quigley EM, Konovitch EA, Maximova ID. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis.* 2005;37(11):838-49.
11. Paschoal V, Naves A, Sant'ana V. *Nutrição Clínica Funcional: Câncer.* São Paulo: Valéria Paschoal Editora Ltda; 2012. p.191.
12. Waitzberg DL, Logullo LC, Bittencourt AF, Torrinas RS, Shiroma GM, Paulino NP, et al. Effect of synbiotic in constipated adult women e A randomized, double-blind, placebo-controlled study of clinical response. *Clin Nutr.* 2013; 32(1):27-33.
13. Waller PA, Gopal PK, Leyer GJ, Ouwehand AC, Reifer C, Stewart ME, et al. Dose-response effect of Bifidobacterium lactis HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:1057-64
14. Raize R, Santini E, Kopper MA, Reis Filho AD. Efeitos do consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos para o organismo humano. *Ciênc. Saúde* 2011;4(2):66-74.
15. Malpeli A, González S, Vicentin D, Apás A, Goonzález HF. Randomised, double-blind and placebo-controlled study of the effect of a synbiotic dairy product on orocecal transit time in healthy adult women. *Nutr Hosp.* 2012;27(4):1314-19.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Guia Alimentar. Como ter uma alimentação saudável. Brasília, Ministério da Saúde, 2008. [Acesso em 09 abr. 2016]. Disponível em: 189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/guia_alimentar_bolso.pdf
17. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. *World Heal Organ.* 2008;(December):8-11.
18. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series. 1995; Geneva:WHO.
19. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(9):920-4.
20. Suzuki N, Murakoshi M, ONO T, Morishita S, Koide M, Bae MJ, Totsuka M, et al. Effects of Enteric-coated Lactoferrin Tablets Containing Lactobacillus brevis subsp. coagulans on Fecal Properties, Defecation Frequency and Intestinal Microbiota of Japanese Women with a Tendency for Constipation: a Randomized Placebo-controlled Crossover Study. *Biosci Microbiota Food Health.* 2013;32(1):13-21.
21. Srigley JA, Furness CD, Baker GR, Gardam M. Quantification of the Hawthorne effect in hand hygiene compliance monitoring using an electronic monitoring system: a retrospective cohort study. *BMJ Qual Saf.* 2014;23(12):974-80.
22. Jayasimhan S, Yap NY, Roest Y, Rajandrama R, Chin KF. Efficacy of microbial cell preparation in improving chronic constipation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2013;32(6):928-34.
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alimentos com alegação de propriedades funcionais e/ou de saúde. Anvisa [site] 2016 [Acesso em 09 nov. 2017]. Disponível em: portal.anvisa.gov.br/alimentos/alegações.
24. Yang YX, He M, Hu G, Wei J, Pages P, Yang XH, Bourdu-Naturel S. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173010 on Chinese constipated women. *World J Gastroenterol.* 2008;14(40):6237-43.
25. Moreira R, Leonhardt D, Conde SR. Influence of drinking a probiotic fermented milk beverage containing Bifidobacterium animalis on the symptoms of constipation. *Arq. Gastroenterol.* 2017; 54(3):206-10.
26. Waitzberg DL, Quilici FA, Michzputen S, Passos MCF. The effect of probiotic fermented milk that includes Bifidobacterium lactis CNCM I-2494 on the reduction of gastrointestinal discomfort and symptoms in adults: a narrative review. *Nutr Hosp.* 2015;32(2):501-9.

Efeito de um mix de probióticos na constipação funcional de mulheres adultas: um estudo randomizado duplo-cego

Josilene Maria Ferreira Pinheiro*
Maria Nazaré Batista*
Candyce de Lima e Silva*
Flávia Nunes de Lima Barroso*
Geovanna Torres de Paiva*
Amanda de Sousa Rebouças*
Rand Randall Martins*

631

O Mundo da Saúde, São Paulo - 2019;43(3): 622-639
Efeito de um mix de probióticos...

Resumo

A constipação intestinal é uma condição clínica comum em mulheres, e o uso de probióticos é indicado para a melhora das funções gastrintestinais. O objetivo é avaliar a eficácia de um mix de 6 cepas de probióticos (gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*) em mulheres com sintomas de constipação. Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 84 mulheres com diagnóstico de constipação (critérios de ROMA III) e acompanhadas por 6 semanas. Utilizou-se $1-2 \times 10^9$ UFC de probióticos (grupo intervenção) e 3 - 6g de maltodextrina (grupo placebo). Para comparação entre os grupos, aplicou-se os testes Qui-quadrado de *Pearson* e *t* de *Student's* ($p \leq 0,05$). No grupo intervenção, 38 mulheres completaram o estudo versus 31 no grupo placebo. No agrupamento dos critérios de ROMA III, o grupo placebo apresentou uma melhora na 3ª e 4ª semanas ($p=0,033$), quando ministradas duas doses diárias dos produtos. O número de evacuações passou de ≤ 3 - no momento *baseline* em ambos os grupos - para uma média de $4,42 \pm 1,7$ e $4,87 \pm 3,2$ na sexta semana, não havendo diferenças entre as semanas ($p > 0,05$). Houve melhora nos sintomas gastrintestinais e na consistência das fezes ao longo do período, sendo esse último significativo na 5ª semana de intervenção ($p=0,039$). Conclui-se que apesar da melhoria no número de evacuações, consistência das fezes, sintomas gastrintestinais e no agrupamento dos critérios de ROMA III, no grupo sob uso de probióticos não houve superioridade em relação ao placebo.

Palavras-chave: Probióticos, Constipação Intestinal, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*.

INTRODUÇÃO

A constipação é uma desordem intestinal multifatorial caracterizada pela presença de dois ou mais sintomas em um período de 3 meses e com início há pelo menos 6 meses antes do diagnóstico. Definida pelos critérios de ROMA III e IV como sendo: esforço ao evacuar, fezes irregulares ou duras, sensação de evacuação incompleta, sensação de obstrução, manobras

manuais para facilitar a defecação e um número de evacuações inferior a 3 vezes por semana. Sua origem pode ser de causa não orgânica: primária ou funcional (sedentarismo, dieta pobre em fibras, baixo consumo de líquidos, estilo de vida, sexo, idade, rotina de trabalho, e renda); ou orgânica: secundária a causas endócrina ou metabólicas^{1,2,3}.

DOI: 10.15343/0104-7809.20194303622639



A prevalência de constipação, tanto a nível mundial, quanto no Brasil, é variável, podendo ultrapassar 30% na população adulta^{4,5}, sendo três vezes maior no sexo feminino e um dos principais motivos de consulta médica, tornando-a um problema de saúde pública, devido aos gastos com diagnóstico e tratamento⁶. Recentemente, um estudo com 3029 brasileiras identificou a prevalência, auto referida, de 43% de constipação, a qual foi citada como causa de 80% de alterações do humor, concentração e vida sexual, o que pode, por sua vez, comprometer sua qualidade de vida⁷.

Para melhora dos sintomas tem-se prescrito e utilizado mudanças no estilo de vida (atividade física, alimentação), uso de laxantes, de fibras, de chás, aumento no consumo de água, e uso de probióticos e/ou simbióticos^{1,7}. Os probióticos estão sendo cada vez mais estudados no tratamento de constipação, mas os mecanismos pelos quais atuam ainda são incertos. As metanálises de ensaios clínicos randomizados duplo-cego, apresentam heterogeneidade entre os estudos, já que variam muito no tipo de cepa, quantidade, duração, apresentação e população. As evidências atuais apontam para a disbiose intestinal como possível causa dessa desordem gastrointestinal^{9,10}. Apesar da microbiota humana ser composta por mais de 400 espécies bacterianas, essa colonização não é permanente, uma vez que já se evidenciou uma diminuição da população de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* em adultos com constipação⁹. Em razão da interferência dos hábitos de vida e da condição de saúde, torna-se necessário uma maior vigilância para a necessidade de suplementação de bactérias benéficas que vão desempenhar diversas funções no organismo, como síntese de vitaminas, enzimas, função metabólica, imunomoduladora e digestória¹¹.

O tratamento com probióticos e prebióticos pode aumentar o número de bactérias benéficas no intestino, favorecendo a sua motilidade, aumentando o número de evacuações e melhorando a consistência das fezes^{12,13}. Algumas cepas, por sua atividade fermentativa, produzem compostos orgânicos que aumentam a acidez do intestino, impedindo a multiplicação

de bactérias patogênicas, prevenindo possíveis alterações e regulando o funcionamento intestinal¹⁴.

Esse efeito benéfico foi identificado em vários ensaios clínicos randomizados que compararam probióticos e placebo utilizando cepas isoladas ou associadas, ou o uso de simbióticos (prebiótico com probióticos) acrescentados à derivados lácteos^{8,15}. No entanto, são escassos trabalhos com 6 cepas administradas isoladas, o que se faz necessário novos estudos. Nessa perspectiva, o presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da utilização de um mix de 6 cepas de probióticos dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, na frequência e consistência das fezes e nos demais sintomas gastrointestinais de mulheres adultas com constipação funcional.

MÉTODOS

Este é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes – Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN (Parecer Nº 1.753.975) e realizado na mesma instituição, no período de agosto a dezembro de 2016. Para o cálculo amostral foi utilizado uma proporção de 40%, erro de 5%, poder de estudo de 80% e perda amostral de 10%. Sendo necessários 42 participantes em cada grupo.

Foram convidadas a participarem do estudo, mulheres adultas, com idade entre 22 e 60 anos, que apresentassem constipação funcional conforme critérios definidos por Roma III, o qual caracteriza a presença de 2 ou mais dos seguintes sintomas nos últimos 3 meses: frequência das evacuações menor ou igual a três vezes por semana, um episódio por semana de incontinência fecal, retenção fecal ou postura de retenção, dor ou dificuldade para evacuar fezes de consistência endurecida, presença de grande massa fecal, história de fezes volumosas que entopem o vaso sanitário².

Os critérios de Roma IV não foram adotados em decorrência de que, durante o período de coleta, ainda vigorava os critérios de Roma III.

Os critérios de exclusão utilizados foram: condição que favoreça o quadro de constipação de origem orgânica, como doença neurológica, câncer de cólon, hipotireoidismo, obstruções, doença inflamatória intestinal, doença renal, diabetes; condição que possa piorar pelo uso do placebo (maltodextrina), como a resistência à insulina e a intolerância à glicose; gravidez, lactação; uso de medicações que alterem a motilidade intestinal; uso de antibióticos; uso de álcool e fumo.

Após recrutamento (divulgação através de cartazes informatizados) e randomização realizada através de tabela aleatória e sequenciada, gerada pelo programa EXCEL), os sujeitos foram alocados para os dois grupos: intervenção (tratamento com probióticos) e controle (uso de maltodextrina). Para garantir o cegamento entre os participantes e os pesquisadores, a equipe de investigadores foi dividida para as fases de recrutamento, alocação, tratamento e avaliação do desfecho.

No momento *baseline*, foram colhidos dados sociodemográficos e condição clínica (constipação). Para avaliar a qualidade da ingestão alimentar foi aplicado o questionário "Como está sua alimentação?" que faz parte do Guia Alimentar para a População Brasileira - 2008.16 Para indicadores do estado nutricional foram feitas as medidas de peso (balança analógica com precisão de 100g), estatura (estadiômetro vertical, com escala bilateral de 35 a 213 cm e resolução de 0,1 cm); e circunferência da cintura (fita métrica inelástica com precisão de 0,1cm)¹⁷. Para o Índice de Massa Corpórea (IMC) foi utilizado a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para adultos de 20 a 59 anos¹⁸.

Os sujeitos alocados para o grupo de intervenção receberam um mix composto de 6 cepas com 1×10^9 Unidades Formadoras de Colônia (UFC) para cada: 0,02g de *Lactobacillus rhamnosus* (SP1 100MLD), 0,01g de *Lactobacillus casei* (F19), 0,01g de *Lactobacillus acidophilus* (LA-14), 0,02g de

Bifidobacterium longum (BB536), 0,02g de *Bifidobacterium bacterium breve* (M-16V), e 0,01g de *Bifidobacterium lactis* (HN-019), adicionado de 1g de inulina. Os sujeitos do grupo controle receberam 3g de maltodextrina (carboidrato de fácil digestão e absorção). A quantidade correspondia ao uso de 1 sachê ao dia na primeira, segunda, quinta e sexta semana; e 2 sachês ao dia na terceira e quarta semana. Os mesmos deveriam ser dissolvidos em 100ml de água fria e tomado antes de dormir e em jejum. O placebo (maltodextrina) apresentava aspecto de cor branca e cheiro semelhante ao probiótico, diferenciando levemente no sabor. A embalagem dos sachês dos probióticos e placebo eram constituídas de papel platinado, não permitindo distinguir os produtos. A quantidade referente a cada semana foi armazenada em envelope opaco e lacrado, enumerados de acordo com a semana de tratamento pelo investigador responsável pela randomização.

Os participantes foram avaliados, inicialmente, em relação a características sociodemográficas (idade, carga horária de trabalho, atividade física), antropométricas (peso, estatura, índice de massa corpórea, circunferência da cintura), alimentares (consumo de cereais, frutas, legumes, leguminosas, água, mudanças na dieta) e clínicas (tempo de constipação, uso de laxantes e composto de fibras). Para avaliação do número de evacuações, consistência das fezes, ocorrência de sintomas abdominais e uso de alguma medicação no período do tratamento, foram orientados e entregues 6 formulários (diário de registro) correspondente a 6 semanas para serem preenchidos diariamente pelos sujeitos. Esses eram monitorados semanalmente pelo pesquisador no momento do recebimento do diário e entrega dos produtos, ou por telefone, para verificar o uso do probiótico/placebo. Alguns, por motivo de ausências na instituição (férias, licença), recebiam os produtos em quantidades suficientes para cobrir o período do afastamento, devolvendo os diários ao final da intervenção.

A consistência das fezes foi medida pela

escala Bristol - Bristol Stool Form Scale,¹⁹ que classifica em 7 categorias: 1- pelotas, separadas e duras; 2- formato tubular duras; 3- formato tubular com rachaduras na superfície; 4- formato tubular, amolecidas e lisas; 5- glóbulos macios, bordas definidas; 6- fezes pastosas; 7- fezes líquidas. Nesse estudo foi categorizado em duras: tipos 1,2 e 3; macias: tipos 4 e 5; líquidas: 6 e 7. A categorização dos sintomas gastrintestinais (flatulência, dor abdominal, distensão abdominal e náuseas) foram classificados de acordo com o número de apresentações por semana e, em seguida, categorizados em presentes ou ausentes.

Para análise estatística, os dados foram inicialmente digitados no programa *Excel* que, após revisão e codificação por pares, foram

transportados para o Programa Estatístico SPSS® 20.0 (*Statistical Package for the Social Science*).

Após a verificação da presença de *outliers* e *missing* valores, as variáveis quantitativas foram analisadas inicialmente pelo teste de Komogorov-Smirnov para verificação de normalidade de distribuição. Para estatística inferencial foram utilizados o teste T-Student e T pareado (distribuição normal) para variáveis quantitativas; e Qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas. Foi considerado estatisticamente significativo valor de $p < 0,05$, com intervalo de confiança de 95%. Os resultados estão expressos em frequência absoluta e relativa para dados categóricos, e média e desvio padrão para dados quantitativos.

RESULTADOS

Das 106 mulheres com diagnóstico de constipação avaliadas para elegibilidade, 22 foram excluídas por motivos diversos, destacando intolerância e/ou alergia alimentar e resistência à insulina. Foram, portanto, randomizadas 42 para o grupo intervenção e 42 para o grupo controle. Durante a intervenção, 05 desistiram ou descontinuaram e 03 não foram analisados por terem utilizados laxantes durante a intervenção (Figura 1).

A idade média das mulheres foi de $36,84 \pm 11,4$ anos para o grupo intervenção e $39,74 \pm 10,3$ anos para o grupo controle. Não foi observado diferença quanto as características demográficas e clínicas entre os grupos, se assemelhando às medidas antropométricas, atividade física, tempo de constipação. Quanto aos hábitos alimentares, a diferença foi apenas para um menor consumo de legumes e maior consumo de leguminosas para o grupo que recebeu probióticos. Nenhuma diferença foi encontrada para o consumo de água e frutas (Tabela 1).

Os sintomas gastrintestinais - flatulência,

dor abdominal, distensão abdominal e náuseas - foram inicialmente relatados por 36,8% do grupo probiótico e 20,6% do grupo placebo. Diminuiu ao longo das semanas para 23,2% e 15,9%, respectivamente. Nenhum dos participantes relatou efeitos adversos dos produtos durante a intervenção.

Quando os grupos foram avaliados de acordo com o agrupamento dos critérios da Roma III, houve diferença estatística entre eles durante a 3ª e 4ª semana ($p = 0,033$), favorecendo ao grupo placebo. Contudo, essa diferença não se manteve nas semanas seguintes. (Tabela 2).

Tanto o grupo probiótico quanto o grupo placebo (maltodextrina) tiveram uma média semanal menor ou igual a três evacuações no momento *baseline*, aumentando a frequência após a intervenção, mas sem apresentar diferença significativa ($p > 0,05$) intra e intergrupos (Tabela 3). Ao avaliar a consistência (dura e macia) das fezes, a maior frequência de fezes macias foi atribuída ao grupo probiótico, mas com diferença significativa apenas na quinta semana ($p = 0,039$) (Tabela 4).

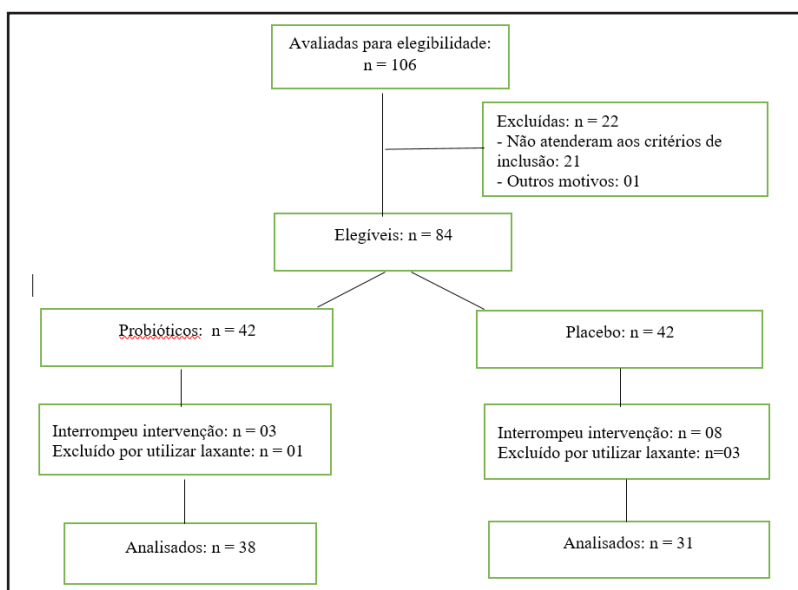


Figura 1– Diagrama CONSORT das mulheres recrutadas, tratadas e analisadas.

Tabela 1– Características sociodemográficas, hábitos de vida e alimentação de mulheres com constipação funcional tratadas por 6 semanas com probióticos ou placebo. Natal/RN, 2016.

	Probióticos μ (DP)	Placebo μ (DP)	p
Idade (anos)	36,84 (11,4)	39,74 (10,3)	0,277 ^a
Peso (kg)	67,89 (11,4)	63,55 (9,3)	0,093 ^a
IMC (kg/m ²)	26,89 (4,3)	25,45 (3,1)	0,126 ^a
CC (cm)	84,97 (9,2)	82,1 (8,1)	0,182 ^a
Tempo de constipação (anos)	15,47 (8,5)	13,23 (8,4)	0,278 ^a
Carga horária de trabalho	42,32 (9,2)	40,65 (8,1)	0,560 ^a
	n (%)	n (%)	
Praticante de atividade física			0,908 ^b
Não	21 (30,9)	17 (25,0)	
Sim	17 (25,0)	13 (19,1)	
Uso de Laxante anterior a pesquisa			0,815 ^b
Sim	21 (30,4)	18 (26,1)	
Não	17 (24,6)	13 (18,8)	
Uso anterior de probióticos			0,160 ^b
Sim	03 (4,3)	06 (8,7)	
Não	35 (50,7)	25 (36,2)	
Uso anterior de composto de fibras			0,691 ^b
Sim	14 (20,3)	10 (14,5)	
Não	24 (34,8)	21 (30,4)	
Mudança na dieta antes da intervenção			0,862 ^b
Sim	30 (43,5)	25 (36,2)	
Não	08 (11,6)	06 (8,7)	
Hábitos alimentares			
Consumo de cereais ao dia			0,058 ^b

continua...

	Probióticos μ (DP)	Placebo μ (DP)	p
< 6 porções	29 (42,6)	15 (22,1)	
≥ 6 porções	09 (13,2)	15 (22,1)	
Consumo de Frutas ao dia			0,474 ^b
< 3 porções	12 (17,7)	12 (17,7)	
≥ 3 porções	26 (38,2)	18 (26,5)	
Consumo de Legumes ao dia			
< 3 porções	33 (48,5)	30 (44,1)	0,039 ^b
≥ 3 porções	05 (7,4)	00 (0,00)	
Consumo de leguminosas 1 x dia			
Não	17 (25,0)	10 (14,7)	0,034 ^b
Sim	21 (30,9)	20 (29,4)	
Consumo de água ao dia			
< 6 copos	18 (26,5)	15 (22,1)	0,829 ^b
≥ 6 copos	20 (29,4)	15 (22,1)	
Mudança na dieta durante a intervenção			
Sim	0	0	
Não	38 (55%)	31 (45%)	

μ: Média. DP: Desvio Padrão.
a Teste t Student's
b Teste Qui-quadrado de Pearson.

Tabela 2– Prevalência das mulheres que receberam intervenção com probióticos ou placebo e apresentaram dois ou mais dos critérios de ROMA III. Natal/RN, 2016.

Semana de intervenção	Probióticos n (%)	Placebo n (%)	p*
Primeira semana	21 (30,4)	12 (17,4)	0,171
Segunda semana	21 (30,4)	10 (14,5)	0,056
Terceira semana	15 (21,7)	05 (7,2)	0,033
Quarta semana	18 (26,1)	07 (10,1)	0,033
Quinta semana	16 (23,2)	13 (18,8)	0,989
Sexta semana	10 (14,5)	05 (7,2)	0,308

*Teste Qui-quadrado de Pearson

Tabela 3– Diferença semanal do número de evacuações entre as mulheres com constipação funcional, durante intervenção. Natal/RN, 2016.

Diferença semanal	Probióticos μ (DP)	p*	IC	Placebo μ (DP)	p*	IC
1ª e 2ª semana	0,158 (2,31)	0,679	-1,24- 0,33	0,452 (2,14)	0,250	-0,61- 0,92
3ª e 4ª semana	0,395 (1,91)	0,211	-0,84- 0,45	0,194 (1,76)	0,545	-0,23- 1,02
5ª e 6ª semana	0,158 (1,84)	0,600	-0,98- 0,52	0,226 (2,04)	0,543	-0,45- 0,76

μ: Média. IC: Intervalo de confiança. DP: Desvio Padrão;
*Teste T pareado

Tabela 3– Prevalência das mulheres com constipação funcional que apresentaram fezes macias e duras no período de 6 semanas de intervenção. Natal/RN, 2016.

	Probióticos (n=38)		Placebo (n=31)		p*
	Fezes macias n (%)	Fezes duras n (%)	Fezes macias n (%)	Fezes duras n (%)	
Primeira semana	12 (31,6)	26 (68,4)	9 (29,0)	21 (67,4)	0,889
Segunda semana	15 (39,5)	23 (60,5)	8 (25,8)	22 (71,0)	0,260
Terceira semana	20 (52,6)	18 (46,4)	11 (35,5)	18 (58,1)	0,232
Quarta semana	17 (44,7)	20 (52,6)	10 (31,3)	21 (67,7)	0,251
Quinta semana	20 (52,6)	18 (46,4)	8 (25,8)	21 (67,7)	0,039
Sexta semana	20 (52,6)	18 (46,4)	11 (35,5)	18 (58,1)	0,232

Não foi contabilizado os indivíduos que apresentaram número de evacuações = 0.
*Qui-quadrado de Pearson.

DISCUSSÃO

A literatura aponta para uma maior concentração de bactérias patogênicas²⁰ e menor concentração de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* na microbiota de mulheres com constipação¹⁰. A presença destes microrganismos está associada à melhora do tempo de trânsito intestinal, número de evacuações, consistência das fezes e sintomas gastrintestinais^{8,9,12}.

Diferente de outros estudos, os resultados aqui apresentados mostram que tanto o grupo que recebeu o mix de probióticos, quanto o grupo que recebeu maltodextrina, apresentaram melhoras nos parâmetros do número total de evacuações semanais - quando comparado ao período *baseline* -, as quais referiram apenas um número menor ou igual a 3 vezes por semana. Essa diferença não foi estatisticamente significativa inter e intragrupo, mesmo sendo homogêneos em relação aos dados demográficos, antropométricos e de hábitos de vida. Em relação à consistência das fezes, apesar de não haver diferença estatística significativa, 20% a mais do grupo probiótico apresentou melhora na consistência no final do estudo, enquanto que do placebo foi apenas de 6%.

As cepas de probióticos utilizados nesse estudo têm sido associadas à melhora no tempo de trânsito intestinal e à melhora da consistência das fezes, mas administradas isoladamente e em quantidades superiores, o que torna difícil uma comparação. As concentrações ideais ainda não estão estabelecidas em consensos^{8,9}. Sabe-se que o efeito terapêutico dos probióticos depende das cepas bacteriana, da quantidade administrada, da forma de administração e da individualidade e condição clínica do hospedeiro.

Mesmo analisando em conjunto os critérios de diagnóstico de constipação (ROMA III)² com redução acentuada dos sintomas em ambos os grupos, os resultados não favoreceram ao grupo que utilizou os probióticos. Já a tomada de 2 sachês de maltodextrina diariamente na terceira e quarta semana de tratamento reduziram significativamente a frequência dos sintomas no grupo que o utilizou. A literatura não apresenta efeito desse carboidrato em dose de 1g a 2g

nos sintomas gastrointestinais.

Uma resposta elevada no grupo controle tem sido descrito na literatura como efeito placebo. Outros descrevem o efeito *HawThorne*, que seria a mudança positiva de comportamento quando se é observado²¹. Nesse estudo, considerando esse efeito, as participantes do grupo controle poderiam ter mudado os hábitos de alimentação, consumo de água e atividades física e variáveis que poderiam contribuir para melhora dos sintomas. No entanto, deve ser considerado o número de participantes que descontinuaram a intervenção, já que a adesão é um dos principais entraves na pesquisa clínica. Apesar de se tentar evitar esses vieses, por meio de contatos semanais pela equipe de pesquisadores, algumas participantes deixaram de preencher o diário e/ou descontinuaram o tratamento, sendo excluídas da amostra. Os motivos podem ser diversos, como culturais e socioeconômicos, mas que não foi objetivo desse estudo realizar essa avaliação aprofundada.

No estudo de Jayasimhan *et al.*²², com 108 adultos, que também avaliou um mix de probióticos com quase todas as cepas desse mesmo estudo, mas adicionado de frutooligossacarídeos, e servidos em bebida láctea fermentada, o resultado foi de melhora significativa para o grupo intervenção no que concerne aos critérios de ROMA III. O sinergismo entre as cepas ou com fibras prebióticas tem alegações de saúde, com propriedades funcionais, e que podem potencializar o efeito em benefício do hospedeiro²³.

São escassos os ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, em mulheres com constipação, que avaliam a eficácia de probióticos com cepas puras, sem adição de prebiótico e/ou adicionados a preparações lácteas. Em uma metanálise de ensaios clínicos randomizados controlados⁸, dos 14 estudos apresentados, 4 foram apenas com 17 a 30 mulheres, e apenas um estudo com 126 mulheres. Nesses estudos foram utilizadas cepas de *Bifidobacterium lactis*, que variaram de 1 a 25 x 10⁸-10 UFC/dia, adicionada a queijo ou leite fermentado, com tempo de intervenção que variou de 2 a 4 semanas. Já no estudo de

Waitzerbeg *et al.*¹², foi utilizado um composto simbiótico (*L rhamnosus*, *L acidophilus*, *L paracasei*, *B lactis* + Frutooligosacarídeos) em 49 mulheres e maltodextrina (placebo) em 50 mulheres. No estudo de Yang *et al.*,²⁴ com 126 mulheres, 63 utilizaram leite acidificado adicionado de *Bifidobacterium lactis* por duas semanas. Ambos os estudos e a metanálise apresentaram resultados estatisticamente significantes na melhora do tempo de trânsito intestinal, e/ou frequências das evacuações, e/ou melhora dos sintomas gastrintestinais. Em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com o uso de *Bifidobacterium lactis* adicionado ao leite fermentado, em 538 mulheres sadias, com idade entre 18 e 30 anos, os sintomas gastrointestinais diminuíram significativamente no grupo intervenção.²⁵ Diante desses resultados, levanta-se um questionamento se as fibras prebióticas ou os compostos lácteos acidificados com probióticos poderiam ter contribuído para melhor funcionamento intestinal.

No estudo de Moreira *et al.*²⁶, desenvolvido com 49 mulheres de 20 a 50 anos, que receberam leite fermentado com *Bifidobacterium animalis* no grupo intervenção e leite fermentado sem probiótico no grupo controle por 60 dias, os resultados apontaram para efeitos semelhantes entre os grupos quando avaliado os movimentos intestinais, sensação de esvaziamento e escala Bristol.

Deve-se considerar que a maioria dos estudos são direcionados à população adulta de ambos os sexos. Uma metanálise de estudos randomizados *crossover* e de grupos paralelos que avaliou o tempo de trânsito intestinal, concluiu que o efeito de probióticos é moderadamente eficaz em adultos com constipação, quando avaliado certas cepas e de forma isolada, como a *Bifidobacterium lactis* que apresentou melhores resultados⁹. Ressalta-se que dos 15 estudos, apenas um deles teve apresentação do probiótico em cápsula (*Bifidobacterium lactis* + maltodextrina). Um outro foi apresentado em sachê com um mix de 5 probióticos + psyllium. Nos demais estudos, que fizeram parte dessa metanálise, os probióticos foram também adicionados a preparações lácteas fermentadas.

Considerando que o estilo de vida, como

a alimentação, consumo de água e atividade física podem ser potenciais confundidores, com efeitos causais sobre os resultados, o estudo procurou controlar essas variáveis através de um questionário de hábitos alimentares e atividade física. Todas as mulheres referiram não ter mudado os seus hábitos durante a intervenção. Quando avaliado o consumo de frutas, que contêm mais fibras, e o consumo de água para maior ou igual a 6 copos ao dia, não houve diferença significativa que pudessem influenciar nos resultados. Já o consumo de cereais, de leguminosas e legumes, influenciou o grupo que recebeu probióticos, pois consumiu um pouco mais, apresentando diferença significativa, o que pode ter contribuído para um melhor resultado no número de evacuações e consistência das fezes.

É importante ressaltar que existem limitações e que outros métodos podem controlar melhor os efeitos apresentados, como o questionário alimentar de 24h aplicado no estudo de Yang *et al.*²⁴ no início, meio e final da intervenção, encontrando uma constante e, portanto, não interferindo no resultado do estudo. A possibilidade de vieses de informação também pode ser considerada, já que as respostas à intervenção foram auto referidas. Outra limitação foi a impossibilidade de utilizar um placebo com as mesmas características organolépticas do mix de probióticos, uma vez que a maltodextrina apresenta sabor, solubilidade e textura distinta. Como o estudo foi realizado em ambiente de trabalho, pode haver troca de informações entre os participantes. Dentre os pontos fortes, destacam-se a alocação, os critérios de inclusão, à randomização, o cegamento, o controle dos grupos e a homogeneidade dos mesmos.

Novos estudos são necessários utilizando as mesmas cepas duas vezes ao dia ou por mais de 6 semanas para avaliar uma melhor resposta a saúde gastrintestinal. A aderência dos participantes em estudos de intervenção é pouco estudada, mas é necessário a busca de estratégias que promovam melhor adesão dos sujeitos e, conseqüentemente, uma melhor avaliação quanto ao efeito da utilização de probióticos na constipação funcional. A possibilidade do “efeito placebo” também necessita de mais estudos para não comprometer os resultados no grupo intervenção.

CONCLUSÃO

As mulheres do grupo intervenção e placebo apresentaram melhoras no número de evacuações, consistência das fezes, sintomas gastrointestinais e no agrupamento dos critérios de ROMA III. No entanto, o mix de probióticos não se mostrou superior ao placebo na regressão do quadro de constipação.

REFERÊNCIAS

1. Neto FC, Pinto RA, Sobrado LF, Nahas SN, Cecconello I. Diagnosis and treatment of constipation: a clinical update based on the Rome IV criteria. *J Coloproctol*. 2018;38(2):137-44.
2. Drossman DA, et al. Rome III: the functional gastrointestinal disorders. 3rd ed. McLean VA: Degnon Associates; 2006; p.885-93.
3. Collete VI, Araújo CI, Madruga SW. Prevalência e fatores associados a constipação intestinal: um estudo de base populacional em pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2010;27(7):391-402.
4. Sacomori C, Silveira C, Sperandio FF, Cardoso FL. Prevalence, repercussion and factors associated with intestinal constipation in women in Florianópolis. *J Coloproctol*. 2014;34(4):254-9.
5. Sethi S, Mikami S, Leclair J, Park R, Jones M, Wadhwa V, Sethi N, Cheng V, Friedlander E, Bollom A, Lembo A. Inpatient Burden of Constipation in the United States: An Analysis of National Trends in the United States from 1997 to 2010. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(2):250-56.
6. Magalhaes AMM, Martins CMS, Falk MLR, Fortes CV, Nunes VB. Perfil dos profissionais de enfermagem do turno noturno de um hospital de clínicas de Porto Alegre. *Rev HCPA*. 2007;27(2):16-20.
7. Del'arco APWT, Magalhães P, Quilici FA. SIM Brasil study – Women's Gastrointestinal Health: gastrointestinal symptoms and impact on the Brazilian women quality of life. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(2):115-22.
8. Dimidi E, Cristodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(4):1075–84.
9. Miller LE, Zimmermann AK, Ouwehand AC. Contemporary meta-analysis of short-term probiotic consumption on gastrointestinal transit. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(21):5122-31.
10. Khalif IL, Quigley EM, Konovitch EA, Maximova ID. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis*. 2005;37(11):838-49.
11. Paschoal V, Naves A, Sant'ana V. Nutrição Clínica Funcional: Câncer. São Paulo: Valéria Paschoal Editora Ltda; 2012. p.191.
12. Waitzberg DL, Logullo LC, Bittencourt AF, Torrinhas RS, Shiroma GM, Paulino NP, et al. Effect of synbiotic in constipated adult women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of clinical response. *Clin Nutr*. 2013; 32(1):27-33.
13. Waller PA, Gopal PK, Leyer GJ, Ouwehand AC, Reifer C, Stewart ME, et al. Dose-response effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:1057-64
14. Raize R, Santini E, Kopper MA, Reis Filho AD. Efeitos do consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos para o organismo humano. *Ciênc. Saúde* 2011;4(2):66-74.
15. Malpeli A, González S, Vicentin D, Apás A, Goonzález HF. Randomised, double-blind and placebo-controlled study of the effect of a synbiotic dairy product on orocecal transit time in healthy adult women. *Nutr Hosp*. 2012;27(4):1314-19.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Guia Alimentar. Como ter uma alimentação saudável. Brasília, Ministério da Saúde, 2008. [Acesso em 09 abr. 2016]. Disponível em: 189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/guia_alimentar_bolso.pdf
17. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. *World Heal Organ*. 2008;(December):8-11.
18. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series. 1995; Geneva:WHO.
19. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(9):920-4.
20. Suzuki N, Murakoshi M, ONO T, Morishita S, Koide M, Bae MJ, Totsuka M, et al. Effects of Enteric-coated Lactoferrin Tablets Containing *Lactobacillus brevis* subsp. *coagulans* on Fecal Properties, Defecation Frequency and Intestinal Microbiota of Japanese Women with a Tendency for Constipation: a Randomized Placebo-controlled Crossover Study. *Biosci Microbiota Food Health*. 2013;32(1):13–21.
21. Srigley JA, Furness CD, Baker GR, Gardam M. Quantification of the Hawthorne effect in hand hygiene compliance monitoring using an electronic monitoring system: a retrospective cohort study. *BMJ Qual Saf*. 2014;23(12):974–80.
22. Jayasimhan S, Yap NY, Roest Y, Rajandrama R, Chin KF. Efficacy of microbial cell preparation in improving chronic constipation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2013;32(6):928-34.
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alimentos com alegação de propriedades funcionais e/ou de saúde. Anvisa [site] 2016 [Acesso em 09 nov. 2017]. Disponível em: portal.anvisa.gov.br/alimentos/alegações.
24. Yang YX, He M, Hu G, Wei J, Pages P, Yang XH, Bourdu-Naturel S. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women. *World J Gastroenterol*. 2008;14(40):6237–43.
25. Moreira R, Leonhardt D, Conde SR. Influence of drinking a probiotic fermented milk beverage containing *Bifidobacterium animalis* on the symptoms of constipation. *Arq. Gastroenterol*. 2017; 54(3):206-10.
26. Waitzberg DL, Quilici FA, Michzputen S, Passos MCF. The effect of probiotic fermented milk that includes *Bifidobacterium lactis* CNCM I-2494 on the reduction of gastrointestinal discomfort and symptoms in adults: a narrative review. *Nutr Hosp*. 2015;32(2):501-9.

Recebido em março de 2019.
Aceito em agosto de 2019.