



Os probióticos podem impedir os sintomas gastrointestinais induzidos pelos fármacos

Manuel Plomer, PhD e Marcos III Perez, MD

Os probióticos, como o *Bacillus clausii*, diminuem a ocorrência de efeitos secundários gastrointestinais de medicamentos utilizados comumente, como antibióticos e inibidores da bomba de prótons, em ensaios aleatorizados controlados por placebo. A sua utilização pode tornar os esquemas de erradicação da *Helicobacter pylori* mais bem tolerados.

Os antibióticos podem perturbar o microbioma fisiológico no intestino e podem causar diarreia. Os probióticos podem impedir a diarreia induzida pelos antibióticos conforme foi resumido numa revisão efetuada pela Cochrane Collaboration [1] e confirmado em estudos recentes em grande escala [2]. Porém, os antibióticos não são a única classe de fármacos que causam disfunção intestinal. Conforme salientado numa recente revisão sistemática [3], várias outras classes de fármacos, incluindo os inibidores da bomba de prótons, estão associadas a uma diminuição da diversidade do microbioma intestinal. Por exemplo, os inibidores da bomba de prótons estão associados a uma diminuição de Clostridiales e a um aumento de Actinomycetales, Micrococcaceae e Streptococcaceae, que são alterações anteriormente implicadas na disbiose e no aumento da suscetibilidade à infeção por *Clostridioides difficile*.

Contra este pano de fundo, dois ensaios aleatorizados, controlados por placebo e duplamente cegos, avaliaram os efeitos das estirpes O/C, N/R, SIN e T do probiótico *Bacillus clausii* contra os efeitos secundários digestivos do tratamento de erradicação da *Helicobacter pylori*. O primeiro dos dois ensaios aleatorizou 120 pacientes num programa de terapia tripla com rabeprazole 20 mg duas vezes por dia, claritromicina 500 mg duas vezes por dia e amoxicilina 1 g duas vezes por dia durante 7 dias, a fim de tomarem ou placebo ou suspensão de *B. clausii* três vezes por dia (dose total diária de 6 biliões de unidades formadoras de colónias [CFU]) durante 14 dias, com início no primeiro dia do tratamento [4]. Foram registados efeitos secundários gastrointestinais durante 4 semanas a partir do início da terapia, com base num questionário validado. Um segundo ensaio de design semelhante aleatorizou 130 pacientes utilizando critérios de inclusão semelhantes para tomarem placebo ou *B. clausii* em cápsulas [5]. A principal diferença no

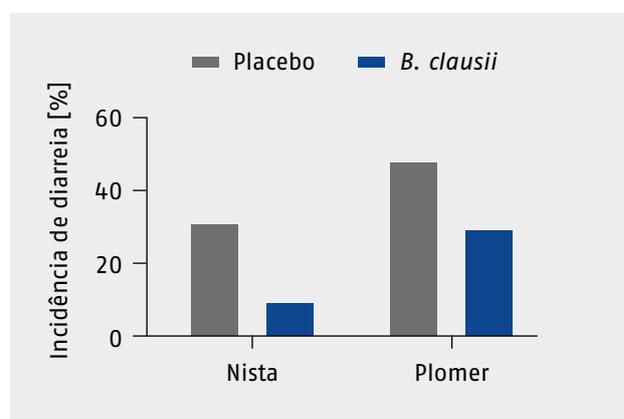


Fig. 1. Incidence of diarrhea in patients undergoing triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in the studies by Nista et al. [4] and Plomer et al. [5]. Corresponding relative risk was 0.301 [95% confidence interval 0.12; 0.76] and 0.61 [0.39; 0.97].

protocolo foi que o tamanho da amostra no segundo ensaio foi baseado num cálculo de potência e que tinha um critério de avaliação (“endpoint”) primário definido, ou seja, a ocorrência de diarreia na primeira semana.

B. clausii reduziu a incidência de diarreia para um âmbito clínico e estatisticamente significativo na primeira semana de tratamento, independentemente das diferenças na incidência de diarreia entre os dois ensaios (Fig. 1). Apesar de uma menor incidência de diarreia na segunda semana, foi semelhante a diminuição do risco por *B. clausii*. Além disso, quando ocorreu diarreia no grupo de *B. clausii*, a sua duração foi menor do que no grupo do placebo. Considerando outros parâmetros de resultados, o ensaio Nista observou uma diminuição da dor epigástrica em ambas as semanas, ao passo que o ensaio Plomer fez esta observação apenas na segunda

semana. É importante referir que as taxas de erradicação da *H. pylori* foram semelhantes na presença de placebo ou de *B. clausii*. Concluímos que o tratamento com *B. clausii* quando comparado com o placebo diminui a incidência dos efeitos secundários gastrointestinais mais frequentes relacionados com o tratamento triplo para a erradicação da *H. pylori* em pessoas assintomáticas, com *H. pylori*-positivo.

Literatura

1. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 Dec 22;(12):CD004827.
2. Greuter T, Michel MC, Thomann D, Weigmann H, Vavricka SR. Randomized, placebo-controlled, double-blind and open-label studies in the treatment and prevention of acute diarrhea with *Enterococcus faecium* SF68. *Frontiers in Medicine* 2020;7:276.
3. Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Grégoire M, Chapelet G, et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2018;47:332–45.
4. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, Cazzato IA, et al. *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2004;20:1181–8.
5. Plomer M, Perez M III, Greifenberg DM. Effect of *Bacillus clausii* capsules in reducing adverse effects associated with *Helicobacter pylori* eradication therapy: a randomized, double-blind, controlled trial. *Infectious Diseases and Therapy* 2020;9:867–78.

Conflito de interesses: M. Plomer e M. III Perez são funcionários da Sanofi-Aventis.

Divulgação: Texto e publicação médica financiados por Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

Informações sobre o manuscrito

Data de entrega: 25.10.2021
Data de aprovação: 07.12.2021
Data de publicação: 26.01.2022