

Síndrome do intestino irritável: mebeverina ou óleo de hortelã-pimenta? Uma revisão crítica baseada em evidências

Irritable bowel syndrome: mebeverine or peppermint oil? An evidence-based critical review

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1090>

Gonçalves, Camila Cescatto¹; Pessoa, Fabrício Mulinari de Lacerda¹; Mancarz, Grazielle Francine Franco¹; Cavassin, Francelise Bridi^{1*}.

¹Faculdades Pequeno Príncipe (FPP). Avenida Iguaçu, 333, Rebouças, CEP 80230-020, Curitiba, PR, Brasil.

*Correspondência: francelise.cavassin@professor.fpp.edu.br.

Resumo

Este estudo teve por objetivo reunir e analisar evidências científicas sobre a eficácia de duas abordagens terapêuticas disponíveis para alívio dos sintomas em pacientes com síndrome do intestino irritável (SII), o cloridrato de mebeverina e o óleo de hortelã-pimenta (*Mentha x piperita* L.). Uma revisão crítica sistematizada foi realizada a partir das bases de dados MEDLINE, CENTRAL e LILACS. Onze artigos referentes à ensaios clínicos randomizados abrangeram os critérios de elegibilidade. Os achados sugerem baixa evidência da mebeverina no controle dos sintomas intestinais da desordem, ainda que, apenas um dos estudos preocupou-se em relatar a ocorrência de efeitos adversos. Já o óleo de hortelã-pimenta mostrou-se eficaz e bem tolerado para a redução do quadro. Escalas de qualidade de vida também obtiveram resultados positivos com a fitoterapia. A busca por efeitos adversos durante o tratamento foi abordada em praticamente todos os ensaios. Em suma, as evidências apontam positivamente para o uso do fitoterápico no alívio dos sintomas da síndrome do intestino irritável, todavia a mebeverina permanece comercializada a um custo elevado e carece de estudos que demonstrem sua eficácia. Reforça-se a necessidade de investigações com métodos de qualidade criteriosos capazes de auxiliar boas escolhas terapêuticas na prática clínica.

Palavras-chave: Enteropatia. Fitoterapia. Antiespasmódicos. Alívio dos sintomas.

Abstract

This study aimed to collect and analyze scientific evidence-based on the effectiveness of two therapeutic approaches available for symptom relief in patients with irritable bowel syndrome (IBS), mebeverine hydrochloride and peppermint oil (*Mentha x piperita* L.). A systematic critical review was carried out using the MEDLINE, CENTRAL and LILACS databases. Eleven articles referring to randomized controlled trials

covered the eligibility criteria. The findings suggest low evidence of mebeverine in controlling intestinal symptoms, with attention to the only one study concerned with reporting the occurrence of adverse effects. Peppermint oil, on the other hand, proved to be effective and well tolerated for reducing the condition. Quality of life scales also obtained positive results with phytotherapy. The search for adverse effects during treatment was attend to practically all trials. In summary, the evidence points positively to the use of herbal medicine in the relief of irritable bowel syndrome symptoms, however mebeverine remains commercialized at a high cost and needs studies that demonstrate its effectiveness. It reinforces the need for investigations with reasonable quality methods capable of assisting good therapeutic choices in clinical practice.

Keywords: Enteropathy. Phytotherapy. Antispasmodics. Symptoms relief.

Introdução

A síndrome do intestino irritável (SII) é a mais comum desordem gastrointestinal com prevalência mundial entre 7% a 21%, que pode variar conforme o emprego dos diferentes critérios diagnósticos utilizados e o acesso aos serviços de saúde disponíveis em cada país. Está relacionada à transtornos psiquiátricos como depressão e ansiedade, ao sexo feminino e à idade até cinquenta anos^[1-3]. Atualmente, é classificada como uma doença funcional, com diversos mecanismos e teorias de seu processo patológico, incluindo o envolvimento do sistema imune da mucosa entérica, da microbiota intestinal e da interação encéfalo-intestino, com foco nos níveis sensoriais, motores e neuroendócrinos^[4,5].

O diagnóstico da SII é confirmado através de sua clínica, conforme o critério Roma IV^[6] que abrange dor abdominal recorrente por pelo menos um dia por semana nos últimos três meses em média, associado a dois ou mais dos critérios - melhora ou piora da dor com a defecação, alteração da frequência defecatória e a alteração na forma das fezes^[7]. De acordo com o padrão de evacuação, é possível classificá-la ainda em quatro tipos: predominância diarreica, predominância obstipante, apresentação mista ou forma indeterminada^[8].

Existem diversas opções para o manejo dos sintomas associados à doença referida. Entre elas estão as terapias farmacológicas, incluindo a fitoterapia; mudanças nos hábitos de vida; hipnose; acupuntura e outras linhas alternativas^[9-11]. Quanto ao manejo medicamentoso, os antiespasmódicos são considerados primeira linha de tratamento^[12]. Dentre os vários medicamentos disponíveis inclui-se o cloridrato de mebeverina, um derivado da beta-feniletilamina da reserpina, que apresenta como provável mecanismo de ação o bloqueio dos canais de sódio nas células musculares lisas, com inibição do acúmulo de cálcio intracelular^[13]. No âmbito da saúde coletiva é um medicamento de custo relativamente elevado, onde a caixa com 30 comprimidos de 200 mg na versão genérica pode variar de R\$ 85,37 a R\$ 109,22 e referência (Duspatalin[®]) de R\$ 131,37 a R\$ 168,07 segundo o preço máximo ao consumidor (PMC). Além disso, esse fármaco não consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), imprescindível instrumento de ação do Sistema Único de Saúde (SUS) para a garantia do acesso à população. O uso de fitoterápicos também já está preconizado para o controle da enteropatia em diversas normas de orientação clínica. Um dos principais é o óleo essencial extraído das folhas de *Mentha x piperita* L., pertencente à família Lamiaceae e conhecido popularmente como hortelã-pimenta^[14-16]. É de fácil acesso pela sua disponibilidade no SUS, baixo custo e sua ação terapêutica já comprovada ocorre através do bloqueio de canais dependentes de cálcio, acarretando a diminuição do influxo do íon, o que resulta no relaxamento muscular do trato gastrointestinal^[17].

Diante das possibilidades para o controle dos sintomas, o presente estudo, por meio de uma revisão crítica sistematizada, visou reunir e analisar evidências científicas que reportassem a eficácia de duas terapias indicadas no alívio dos sintomas intestinais em pacientes diagnosticados com SII, o medicamento cloridrato de mebeverina e o fitoterápico óleo de hortelã-pimenta.

Metodologia

Estratégia de busca

Esta revisão seguiu as etapas propostas a partir do documento “Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaios Clínicos Randomizados”^[18] obtido através do modelo proposto por duas diretrizes internacionais: *The Cochrane Reviewer’s Handbook* e *The Australian National Health and Medical Research Council*. A orientação da pergunta de pesquisa foi estruturada de acordo com o acrônimo PICO (*população, intervenção, controle, desfecho-outcome*). Dessa forma, o “P” corresponde aos pacientes diagnosticados com síndrome do intestino irritável, o “I” se refere ao cloridrato de mebeverina quanto o óleo de hortelã-pimenta, o “C” corresponde ao placebo e, por fim, o “O” à melhora/alívio dos sintomas intestinais da doença.

As bases de dados MEDLINE (PubMed), CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*) e LILACS (Biblioteca Virtual de Saúde) foram consultadas do mês de Julho de 2019 ao início do mês de Outubro de 2020 e os descritores ou *Medical Subject Headings* (MeSH) utilizados na busca foram: a) para mebeverina (Irritable Bowel Syndrome OR Irritable Bowel Syndromes OR Syndrome, Irritable Bowel OR Syndromes, Irritable Bowel OR Colon, Irritable OR Irritable Colon OR Colitis, Mucous OR Colitis, Mucous OR Mucous Colitis OR Mucous Colitis AND 4-(ethyl (4-methoxy-alpha-methylphenethyl) aminobutyl) veratrate OR duspatalin OR spasmotalin OR mebeverine OR mebeverine hydrochloride OR Parasympatholytics OR Antispasmodics OR Spasmolytics); b) para óleo de hortelã-pimenta (Irritable Bowel Syndrome OR Irritable Bowel Syndromes OR Syndrome, Irritable Bowel OR Syndromes, Irritable Bowel OR Colon, Irritable OR Irritable Colon OR Colitis, Mucous OR Colitis, Mucous OR Mucous Colitis OR Mucous Colitis AND peppermint oil OR *Mentha piperita* OR *Mentha x piperita* OR Peppermint).

Elegibilidade e extração de dados

Três autores realizaram, de forma independente, as seguintes etapas: busca por artigos nas bases de dados; identificação de uma listagem contendo títulos e resumos; aplicação dos critérios de elegibilidade e leitura completa dos artigos selecionados. A partir de então, juntos, extraíram as informações usando a ficha de coleta de dados, conforme recomendado pelas diretrizes.

Os critérios de inclusão utilizados foram ensaios clínicos randomizados, contendo participantes diagnosticados com SII, em uso de uma das abordagens terapêuticas por pelo menos duas semanas. Ainda, participantes de ambos os sexos e qualquer faixa etária foram considerados. A multiplicidade de diagnósticos e o uso concomitante de outros tratamentos serviram para exclusão dos ensaios. Pesquisas com metodologia experimental, conteúdo indisponível ou duplicado, também foram recusadas.

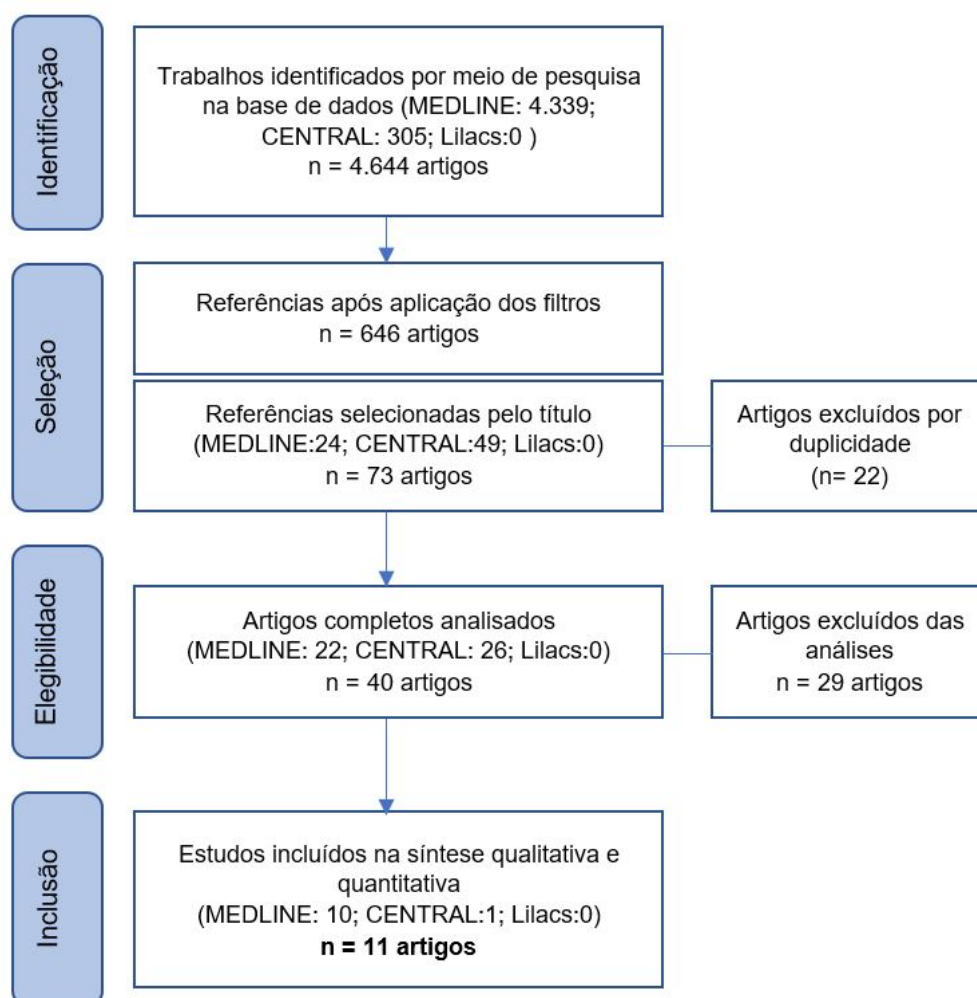
Risco de viés

A qualidade dos artigos foi avaliada através da ferramenta *Suggested risk of bias criteria for Effective Practice and Organisation of Care (EPOC) reviews*, *Cochrane Group*^[19]. A falta de concordância na etapa final de seleção foi resolvida por um quarto autor revisor, especialista na área, consultado para que se garantisse a confiabilidade dos estudos elegidos.

Resultados e Discussões

As recomendações metodológicas da declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) foram seguidas, conforme representado na **FIGURA 1**. Pesquisas de interesse relacionadas à mebeverina e ao óleo de hortelã-pimenta, a partir dos descritores, resultaram em 2.798 e 1.842 artigos, respectivamente (MEDLINE: 2.736 e 1.603; CENTRAL: 62 e 239; LILACS: 0 e 0). Após a aplicação dos filtros, exclusão por títulos, resumos fora do tema e as duplicatas, 11 artigos relacionados à mebeverina e 29 ao óleo de hortelã-pimenta foram analisados por completo. Finalmente, ao serem aplicados os critérios de elegibilidade, foram selecionados e incluídos para essa revisão crítica quatro estudos da mebeverina e sete do óleo de hortelã-pimenta, totalizando onze artigos.

FIGURA 1: Fluxograma baseado no diagrama PRISMA.



Fonte: autores (2020).

Evidências de melhora dos sintomas intestinais da SII

A **TABELA 1** apresenta, de modo resumido, os dados obtidos a partir da ficha de coleta de dados. O primeiro estudo da mebeverina^[20] analisado foi realizado com 59 participantes. Cada um deles recebeu dois frascos não rotulados de comprimidos. Um dos frascos continha placebo (comprimidos de cor amarela) e outro, mebeverina 50 mg (comprimidos de cor acinzentada). Os participantes foram instruídos a comparar a eficácia dos dois tratamentos, entretanto, não foram informados quais comprimidos continham o princípio ativo em questão. Solicitou-se que cada um iniciasse o tratamento com uma das opções administrando dois comprimidos antes de cada refeição e dois na hora de dormir.

A primeira etapa do estudo durou 14 dias, com uma pausa de quatro, seguida de mais 14 dias utilizando a outra abordagem. Dos 59 participantes, 26 iniciaram pelo placebo e 30 pela mebeverina. O estudo não informou sobre a ordem dos medicamentos fornecidos para os três restantes. Ao final dos 32 dias, foi solicitado que os participantes decidissem entre 4 possibilidades: (1) ambos os tratamentos foram excelentes e não houveram diferenças entre eles; (2) nenhum tratamento foi eficaz e não houve diferença entre eles; (3) os comprimidos amarelos (placebo) foram superiores aos comprimidos acinzentados (mebeverina); (4) os comprimidos acinzentados foram superiores aos amarelos. Vinte registros relataram não haver diferença entre os dois tratamentos, e seus resultados foram descartados da análise final. Os 39 restantes registraram preferência por algum tratamento. Destes, 13 julgaram os comprimidos amarelos superiores, enquanto 26 julgaram superioridade dos comprimidos acinzentados.

O segundo estudo^[21] iniciou com 12 participantes. O experimento foi dividido em quatro períodos de tratamento, cada um com duração de quatro semanas, totalizando 16 semanas. Os participantes utilizaram a mebeverina (100 mg, quatro vezes ao dia) por dois desses períodos, e nos outros dois, o placebo, sendo a sequência desses períodos randomizada. Somando os períodos dos dez participantes que concluíram o estudo, totalizaram 18 para uso da mebeverina e 21 para o placebo

TABELA 1: Principais características dos estudos selecionados para a revisão.

Autores e ano de publicação	Tipo de estudo	Terapia e tempo de seguimento	n _t	Terapia dose e via de adm.		Placebo dose e via de adm.		Perfil epidemiológico		Perda de seguimento
				n	Posologia	n	Posologia	Sexo (h/m)	Faixa etária	
Baume P. ^[20]	Ensaio clínico random	Mebeverina (medicamento genérico) 32 dias	59	59	VO, 50 mg, dois comp antes de cada refeição e antes de dormir	59	VO, dois comp. antes de cada refeição e antes de dormir	H = 11 M = 48	15 - 77	N = 20 (excluídos do resultado)
Tasman-Jones C. ^[21]	Ensaio clínico random	Mebeverina (medicamento genérico) 16 semanas	12	10	VO, comp 100 mg, 4X ao dia	10	VO, 4X ao dia	H = 4 M = 6	35 - 64	N = 2
Kruis W et al. ^[22]	Ensaio clínico random	Mebeverina (medicamento genérico) 16 semanas	120	40	VO, comp 100 mg, 4X ao dia	40	VO	H = 57 M = 73	19 - 71	N = 21 (meb = 8; plac = 10)
Everitt H et al. ^[23]	Ensaio clínico random	Mebeverina (medicamento genérico) 12 semanas	135	N (meb+ website) = 14; N (meb) = 14;	VO, comp 135 mg, 3X ao dia	N (plac+ website) = 16; N (plac) = 15; N (plac+ website+)	VO	H = 30 M = 105	16 - 60	N = 12

				N (meb+ website+ suporte) = 15		suporte) = 15				
Rees W et al. ^[24]	Ensaio clínico random	Óleo de hortelã-pimenta 6 semanas	18	16	VO, 0,2 mL, uma a duas caps, 3x ao dia	16	VO, uma a duas caps, 3x ao dia	Não relatado	Não relatado	N = 2
Kline R et al. ^[25]	Ensaio clínico random	Óleo de hortelã-pimenta (Colpermin®) 14 dias	50	21	VO, 0,1 mL ou 0,2 mL, 3X ao dia. > 45 kg receberam duas caps 3X ao dia e ≤ 45 kg uma caps.	21	VO	H = 20 M = 30	8 - 17	N = 8
Cappello G et al. ^[26]	Ensaio clínico random	Óleo de hortelã-pimenta (Mintoil®) 8 semanas	57	28	VO, caps 225 mg, 2X ao dia	29	VO, 2X ao dia	H = 12 M = 38	20 - 60	N = 6
Merat S et al. ^[27]	Ensaio clínico random	Óleo de hortelã-pimenta (Colpermin®) 8 semanas	90	45	VO, caps 187 mg ou 0,2 ml, 3X ao dia, 30 min antes de cada refeição	45	VO, 3X ao dia	H = 15 M = 45	22 - 40	N = 30
Cash B et al. ^[28]	Ensaio clínico random	Óleo de hortelã-pimenta 4 semanas	35	35	VO, caps 180 mg 3X ao dia	35	VO, 3X ao dia	Não relatado	18 - 60	Não relatado
Cash B et al. ^[29]	Ensaio clínico random	Óleo de hortelã-pimenta 4 semanas	72	35	VO, caps 180 mg, 3X ao dia, 30 a 90 minutos antes das principais refeições	37	VO, 3X ao dia	H = 18 M = 54	18 - 60	N = 2
Weerts Z et al. ^[30]	Ensaio clínico random	Óleo de hortelã-pimenta (Tempocol®) 8 semanas	189	125	VO, caps 182 mg, 3X ao dia, 30 minutos antes das principais refeições	64	VO, 3X ao dia	H = 42 M = 147	18-75	N = 11

Legenda: VO = via oral; H = homem; M = mulher; n_t = número total de participantes; n = número de participantes; ADM = administração; Random = randomizado; Comp = comprimido; Caps = cápsula; Meb = mebeverina; Plac = placebo.

Fonte: autores (2020).

Tal disparidade ocorreu com um participante que abandonou o ensaio ao longo do tratamento e outro que recebeu placebo em um momento em que deveria ter recebido o fármaco. Mesmo assim, os achados de ambos foram adicionados aos resultados. Na avaliação da categoria desordem funcional obteve-se “melhora completa” ou simplesmente “melhora” dos sintomas durante sete períodos da mebeverina, e em nenhum período com o placebo. Na avaliação da dor abdominal, o resultado foi satisfatório durante 15 períodos usando o medicamento, em comparação com sete do placebo. Por fim, no quesito de avaliação geral, observou-se resposta satisfatória durante 15 períodos com mebeverina e sete com placebo.

Na sequência, outro estudo clínico randomizado^[22] comparou três abordagens diferentes: mebeverina, farinha de trigo e placebo. Cento e vinte participantes foram selecionados e divididos, igualmente, nos três grupos. Entretanto, apenas 99 completaram a pesquisa. Pela classificação diagnóstica da SII, o subtipo constipacional foi identificado em 43/120. Já o subtipo diarreico em 22/120 e 55/120 alternavam seus

hábitos intestinais, entre constipacional e diarreico. A intervenção utilizada foi a prescrição de mebeverina via oral (100 mg, quatro vezes ao dia) e farinha de trigo ou placebo (5 g, três vezes ao dia). O seguimento foi de 16 semanas. Em períodos de quatro semanas, requisitou-se aos participantes uma apresentação escrita das queixas, efeitos adversos e dificuldades na adesão. Também foi aconselhado manter os hábitos dietéticos, não tomar nenhum medicamento adicional e se hidratar diariamente. O sucesso da resposta terapêutica, ou seja, o alívio dos sintomas intestinais, na primeira avaliação foi de aproximadamente 40% para a mebeverina, 50% para a farinha de trigo e 40% para o grupo placebo. Importante destacar que os dados numéricos não foram citados no artigo, a análise ficou exposta em tabelas e sua interpretação se deu por parte do leitor. Na semana oito, o sucesso aproximado do tratamento foi de 20% para a mebeverina, 35% para a farinha de trigo e 20% para o grupo placebo. Na terceira avaliação (semana 12) os números foram 12%, 50% e 25% e na última (semana 16), 28%, 13% e 30%, respectivamente. Esses dados não levaram em consideração os participantes que não se adequaram aos hábitos farmacológicos preconizados. Quando ajustados, os números foram: 50% para a mebeverina, 60% para a farinha de trigo e 52% para o grupo placebo (semana 4); 30%, 50% e 32% (semana 8); 28%, 62%, 50% (semana 12) e 30%, 40% e 60% (semana 16). Ao final do estudo, nove participantes do grupo da mebeverina obtiveram melhora do desconforto abdominal, bem como onze do placebo e cinco do grupo da farinha de trigo. Na avaliação da categoria desordem funcional foram cinco do grupo da mebeverina comparado a dez do placebo e oito da farinha de trigo e apenas um participante do grupo da mebeverina relatou melhora da flatulência (três do placebo e quatro da farinha de trigo).

No último estudo incluído nessa revisão referente à mebeverina^[23], os autores forneceram aos seus 135 participantes suporte por meio de um *website* pré-elaborado e outro via contato direto com um especialista. O programa *online* foi considerado como um meio de “autocontrole”, pois auxiliava no manejo de determinadas queixas, recomendava certas condutas e respondia possíveis dúvidas frequentes. Já o contato direto com o profissional foi para oferecer suporte em tempo real por meio de ligação telefônica. Na randomização, 14 participantes receberam mebeverina e suporte de acompanhamento via *website*, 14 apenas mebeverina e 15 receberam mebeverina, suporte por *website* e contato telefônico. Além destes, outros 15 receberam metil-celulose e suporte via *website*, 16 apenas metil-celulose e 15 receberam metil-celulose, apoio via *website* e contato telefônico. Por fim, os 16 participantes restantes receberam placebo e suporte por *website*, 15 apenas placebo e 15 receberam placebo, suporte por *website* e suporte telefônico. Ao final, quando comparadas as três intervenções (mebeverina, placebo e metil-celulosa) a análise concluiu que não foram observadas diferenças significativas tanto em relação ao desfecho primário (escore sintomático), quanto ao secundário (qualidade de vida) entre os indicados às terapias e os que receberam suporte via *website* em 12 semanas. Acredita-se que esta falta de diferença seja resultado do baixo número de participantes do ensaio. A partir disso, os pesquisadores recorreram a um recurso intitulado “*Subjects Global Assessment of relief*” (SGA) para analisar se as medidas de suporte teriam alguma diferença, o qual determinou melhora do escore em 32,4% dos participantes no grupo sem auxílio algum; 45,7% no grupo com suporte via *website* e 63,2% dos que utilizaram suporte via *website* e contato telefônico. Uma diferença significativa foi encontrada no SGA em 12 semanas de seguimento: os participantes do grupo apoiado pelo *website* tiveram melhores pontuações do que o grupo sem apoio, indicando que o acesso ao programa foi fundamental na melhora do alívio geral dos sintomas.

Quanto aos estudos direcionados ao óleo de hortelã-pimenta, o primeiro incorporado avaliou 18 pacientes^[24]. O acompanhamento durou seis semanas. Nesse tempo, os participantes foram instruídos a

ingerir uma ou duas cápsulas, dependendo dos sintomas, três vezes ao dia, contendo 0,2 mL de óleo de hortelã-pimenta ou placebo (com óleo de amendoim). Todos os participantes fizeram uso do fitoterápico e do placebo, alternando as terapias a cada três semanas. Durante esse período, eles foram encorajados a registrar diariamente: a gravidade dos sintomas abdominais graduados de 0 (assintomáticos) até 3 (sintomas severos); a frequência defecatória e os efeitos adversos. Os sintomas gerais foram graduados em uma escala de cinco pontos, o qual variava de +2 (excelente) a -2 (horrível), após cada tratamento. O sucesso do tratamento também foi classificado pela mesma escala, onde variava de +2 (muito melhor) a -2 (muito pior). Nos resultados, a melhora geral dos sintomas com o uso de placebo foi relatada por um participante como “excelente” (+2), um “bom” (+1), cinco “indiferente” (0), oito “ruim” (-1) e dois graduaram como “horrível” (-2) após o período de três semanas de tratamento. Já com o óleo de hortelã-pimenta, dois participantes pontuaram (+2), seis (+1), seis (0), um (-1) e um pontuou (-2).

Outra pesquisa^[25], dessa vez realizada com o público infantil, incluiu 50 crianças com 42 completando o estudo. A perda de seguimento dos oito participantes ocorreu pelos seguintes motivos: desistência devido a longa distância até a clínica (2), necessidade de uso de antibiótico no período do estudo (2) e impossibilidade de deglutição das cápsulas (4). A faixa etária dos mesmos variou entre oito e dez anos de idade. Foram entrevistados todos os participantes e seus responsáveis, com perguntas sobre o histórico dos sintomas gastrointestinais, as intolerâncias alimentares e as queixas associadas. O estudo durou duas semanas e foram analisados: quinze itens da escala de avaliação dos sintomas gastrointestinais (duração e frequência dos sintomas e seu impacto no cotidiano); escala de severidade dos sintomas (varia de 1 a 5, sendo 1 excelente, 2 bom, 3 indiferente, 4 ruim e 5 horrível); escala da alteração dos sintomas (varia de muito melhor com pontuação 1 a muito pior com pontuação 5); e, ainda, questões sobre aspectos que poderiam alterar os resultados do estudo. Um diário continha os registros dos sintomas e quaisquer efeitos adversos notados durante o período de tratamento. Os braços da terapia foram o óleo de hortelã-pimenta (0,2 mL ou 0,1 mL) ou o placebo (contendo óleo de amendoim), três vezes ao dia. Crianças com mais de 45 Kg receberam duas cápsulas de óleo de hortelã-pimenta ou placebo, enquanto as que pesavam entre 30-45 Kg receberam somente uma cápsula. Após duas semanas, aquelas que utilizaram óleo de hortelã-pimenta demonstraram melhora significativa de 76% na escala de severidade dos sintomas. Na escala da alteração dos sintomas 42% se classificaram como “muito melhor”, 29% como “melhor”, e 29% não observaram efeito algum. O grupo placebo, neste mesmo período, apresentou mudança na escala de severidade dos sintomas para 19% dos participantes. Na escala de alteração dos sintomas, 10% se classificaram como “melhor”, 19% como “pior”, 10% como “muito pior” e 28% não observaram nenhum efeito. Em relação à escala de avaliação dos sintomas gastrointestinais (distensão abdominal, eructação, flatulência e pirose) não foi observado diferença entre os grupos.

Em 2007, nova pesquisa^[26] com 57 participantes mostrou evidências de melhora no escore total dos sintomas para 75% dos que receberam óleo de hortelã-pimenta e para 38% do grupo placebo. A avaliação dos sintomas foi graduada por pontos. Quanto menor a pontuação, maior o alívio percebido. Dos selecionados para receber a fitoterapia, a pontuação regrediu de, aproximadamente, 2,3 pontos no início do tratamento para 1,6 na oitava semana. Já no grupo placebo pouca alteração pôde ser observada. Houve um decréscimo na pontuação inicial de 2,4 para 2,2 na oitava semana. Nesse estudo, diversos sintomas foram considerados: dor abdominal, diarreia, distensão e inchaço, constipação, urgência, eliminação de gases ou muco, sensação de evacuação incompleta e dor ao evacuar.

Seguindo as análises dos artigos com hortelã-pimenta, o quarto estudo^[27] chegou ao final com apenas 60 participantes, dos 90 recrutados inicialmente. Os resultados mostraram que, ao final de oito semanas, 42% dos participantes que receberam óleo de hortelã-pimenta (187 mg ou 0,2 mL, três vezes ao dia) afirmaram estar sem dor ou desconforto abdominal; 42% relataram sintomas ocasionais; 15% deles classificaram os sintomas como persistentes e nenhum relatou quadro severo. No grupo placebo, ao final das mesmas oito semanas, os números foram 22%, 26%, 52% e 0, respectivamente. Os pesquisadores, através da escala visual analógica, constataram que a qualidade de vida dos participantes que utilizaram o fitoterápico foi significativamente maior quando comparada com o placebo. Em outra escala utilizada, a SF-36, também ficou demonstrada a superioridade do fitoterápico no quesito qualidade de vida. Nela, a disparidade ficou ainda mais evidente nas categorias de dor corporal, saúde geral, funcionamento social e limitações por problemas emocionais.

Finalmente, os dois estudos^[28-29] publicados pelos mesmos autores, ambos no ano de 2016, apresentaram resultados promissores. O primeiro, que envolveu 35 participantes (17 diagnosticados com o subtipo misto da SII e os remanescentes com o diarreico), afirma que 63% reclamavam dos sintomas em uma frequência diária. Os participantes foram recomendados, de forma aleatória, a receber ou óleo de hortelã-pimenta (2 cápsulas de 90 mg cada) ou placebo, três vezes ao dia, ao longo de quatro semanas. Ao final, aplicou-se um questionário com sete perguntas objetivando avaliar o grau de satisfação quanto ao alívio dos sintomas. A redução do quadro clínico geral foi avaliada em 10,3% para o grupo placebo e 19,6% para o grupo do fitoterápico, em 24 horas. Especificamente quanto à dor ou ao desconforto, no primeiro dia de terapia, o placebo mostrou melhora de 9% e o óleo de hortelã-pimenta 21%. Com o passar dos dias, as câimbras e dores abdominais melhoraram para 85,3% dos randomizados; hábitos intestinais para 82,3%; qualidade de vida para 88,3% e sintomas gerais para 88,3% dos que receberam a fitoterapia. Ainda, ficou determinado que mais de 90% dos participantes recomendariam a medicação e continuariam com o tratamento.

No segundo estudo^[29], foram randomizados 72 participantes em grupos placebo e óleo de hortelã-pimenta. A terapia incluía a ingestão de duas cápsulas de 180 mg do fitoterápico ou placebo, três vezes ao dia, por quatro semanas, de 30 a 90 minutos antes das principais refeições. Exigiu-se dos participantes a continuidade da mesma dieta e o estilo de vida. Ao fim de duas semanas, os participantes deveriam construir um diário sobre os seus sintomas de SII e seus hábitos intestinais. Em apenas 24 horas, o quadro clínico já mostrava redução dos sintomas, apontando 19,6% de satisfação com uso do óleo de hortelã-pimenta e 10,3% com placebo; na dor abdominal pontuou 21% comparado a 9% e na urgência defecatória 25,2% e 5,7%, respectivamente. Após as quatro semanas do ensaio, foi observado uma redução de 40% no escore de sintomas no grupo do fitoterápico em contraste com 24,3% do placebo. Ademais, as queixas que obtiveram melhoras significativas nesse período foram a dor ou desconforto abdominal (41,8% *versus* 22,1%), o inchaço ou distensão (31,3% *versus* 19,8%), a dor ao evacuar (53,5% *versus* 28,1%) e a urgência defecatória (42% *versus* 26%). No quadro geral de redução dos sintomas graves e insuportáveis, ao final, uma pontuação de 66,8% foi atribuída ao óleo de hortelã-pimenta e 34,9% ao placebo.

Em 2020, um estudo^[30] selecionou os 189 participantes que apresentavam os piores escores de dor abdominal. Destes, 11 tiveram perda de seguimento devido efeitos adversos, falta de resposta terapêutica e razões pessoais. Os participantes selecionados foram randomizados para utilizar três terapias diferentes: 182 mg de óleo de hortelã-pimenta de liberação em intestino delgado, 182 mg de óleo de hortelã-pimenta de liberação ileocolônica e placebo. Solicitou-se que as terapias fossem utilizadas três vezes ao dia, por oito semanas, 30 minutos antes das principais refeições. Ao final do estudo, os desfechos primários

demonstraram-se sem diferença estatisticamente significativa quanto à dor abdominal entre os tratamentos (46,8% para OH de liberação no intestino delgado; 41,3% para OH de liberação ileocolônica e 34,4% para placebo) ou aos sintomas gerais (9,7% para OH de liberação no intestino delgado; 1,6% para OH de liberação ileocolônica e 4,7% para placebo). Porém, na avaliação dos sintomas secundários, o óleo de hortelã-pimenta de liberação no intestino delgado se mostrou superior ao placebo em relação à dor ($p=0,016$), desconforto ($p=0,020$) e gravidade de SII ($p=0,020$) a partir de 4 semanas de uso. A forma de liberação em jejuno-fleo mostrou alívio mais significativo dos sintomas após 8 semanas de uso. Do total de participantes, 38,7% apresentaram um grau pelo menos moderado de alívio (5 pontos) no escore de sintomas, comparando-se aos 20,3% do placebo. Eventos adversos, embora leves, foram mais comuns em ambos os grupos de óleo de hortelã-pimenta ($p<0,005$) quando comparados ao placebo.

A **FIGURA 2** reúne os estudos que apresentaram seus resultados no formato “porcentagem de melhora”, independente das categorias e escalas utilizadas, para uma visão global dos achados. Pela variabilidade de padronização das escalas abordadas em cada um dos estudos, foram agrupados aqueles que relacionaram em formato de porcentagem (%) as categorias que obtiveram melhora do quadro clínico. Apesar de relevante, um dos estudos^[26] não foi incluído por conter a escala de redução dos sintomas formatada em pontos.

Efeitos adversos relacionados às terapias

O diagrama de Venn (**FIGURA 3**) ilustra os efeitos adversos específicos e comuns aos três grupos de tratamento relatados pelos participantes. De todos os estudos relacionados à mebeverina, apenas um^[22] preocupou-se em relatar a ocorrência de implicações como náusea, dor abdominal, xerostomia, mal estado geral e constipação. Apesar disso, os autores consideraram como sendo clinicamente não relevante no decorrer do tratamento. Em outro artigo^[21] é citado que, uma das duas perdas de seguimento foi devido ao falecimento súbito por ruptura de aorta abdominal, fator esse considerado extrínseco à pesquisa.

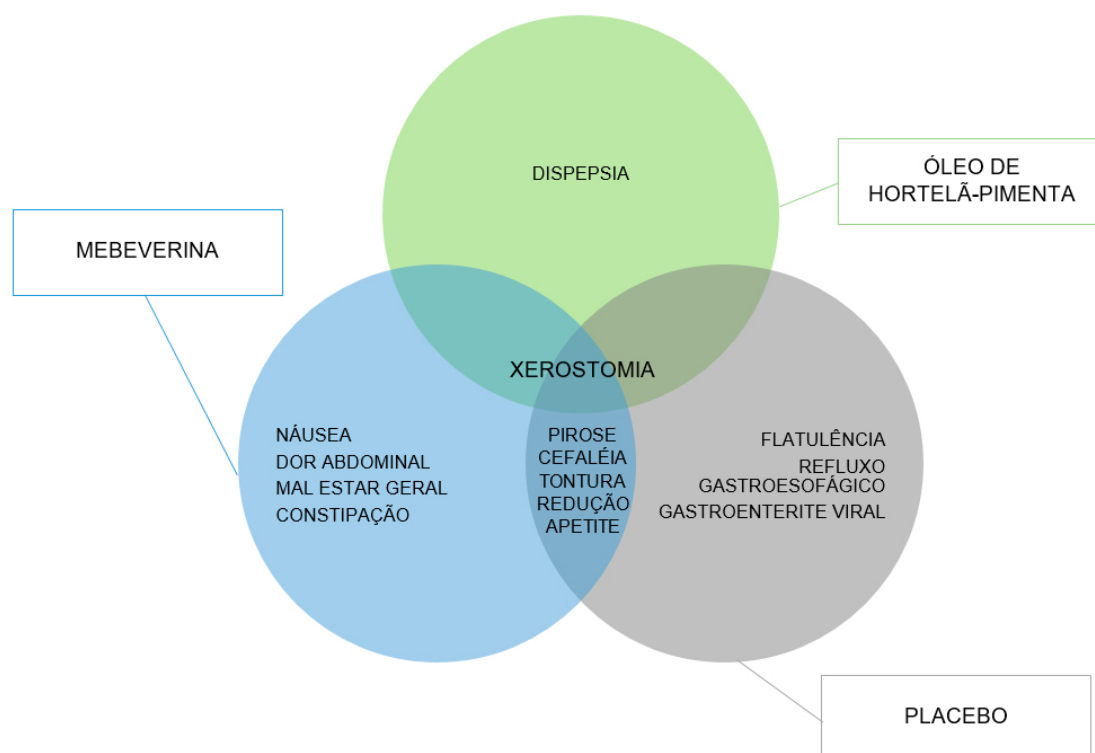
Já os ensaios clínicos envolvendo o óleo de hortelã-pimenta, conseguiram evidenciar mais amplamente a incidência de efeitos indesejáveis. Em um dos estudos^[29] ao ser avaliado o aparecimento de complicações dentre o fitoterápico e o placebo despontaram como resultado dispepsia, flatulência, doença do refluxo gastroesofágico e gastroenterite. A dispepsia foi o único efeito adverso considerado como “gravidade moderada” e atribuída ao fitoterápico; os demais foram considerados “leves” e todos do grupo placebo. Em outro^[27], 33 participantes de ambos os grupos reportaram um ou mais efeitos adversos. Dentre os mencionados estavam pirose, cefaleia, tontura e outros inespecíficos (xerostomia e redução do apetite). Apesar disso, enfatizou-se que tais eventos foram considerados suaves, transitórios e bem tolerados. Em outras duas pesquisas^[24-26], o total de três participantes do grupo do óleo de hortelã-pimenta desistiram dos estudos devido a intensa pirose.

FIGURA 2: Porcentagem de melhora dos sintomas intestinais da Síndrome do Intestino Irritável citados nos ensaios clínicos incluídos na revisão.



Fonte: autores (2020).

FIGURA 3: Efeitos adversos específicos e comuns aos três grupos de tratamentos relatados pelos participantes.



Fonte: autores (2020).

A partir da criteriosa sistematização e obtenção dos dados, evidenciou-se a superioridade da terapia com óleo de hortelã-pimenta no alívio do quadro clínico intestinal quando comparado com o placebo. O fitoterápico mostrou promover uma diminuição evidente do escore geral dos sintomas e ainda mínimos efeitos adversos aos participantes. Por outro lado, o cloridrato de mebeverina apresentou escassas evidências com resultados insuficientes para se definir uma indicação para seu uso. Vale lembrar que essa revisão buscou analisar a eficácia das intervenções e, para garantir a qualidade dos resultados, apenas ensaios clínicos randomizados controlados foram selecionados.

Como a dor e o desconforto abdominal são dois dos principais sintomas da SII, é de suma importância que se gradue a eficácia das terapias quanto à essas queixas. Retomando os dados publicados por Merat^[27] e Cash et al.^[28] ficam evidentes os benefícios da fitoterapia. A maior parte dos pacientes randomizados reportaram alívio do quadro clínico e um número significativo relatou redução da frequência após o tratamento. Em publicação recente, uma revisão sistemática que comparou a melhora dos sintomas globais da SII em tratamento com óleo de hortelã-pimenta e placebo alegou uma melhora significativa da dor abdominal e dos sintomas globais da síndrome, além do favorável índice terapêutico propiciado pelo óleo^[31]. Todavia, ainda é encontrado em *guidelines* internacionais, como nas Diretrizes da Sociedade de Gastroenterologia Britânica^[32] que estudos clínicos disponíveis realizados com óleo de hortelã-pimenta são compostos por um baixo número de participantes e resultados contraditórios. Dessa forma, justificam que o uso da fitoterapia não é recomendado enquanto não forem confeccionadas pesquisas em larga escala. Convém apontar, nesse caso, que tal diretriz foi elaborada e publicada no ano 2000 sem incluir, portanto, estudos recentes que apresentam determinadas contribuições que poderiam alterar a recomendação do óleo de hortelã-pimenta.

Em relação à diarreia, constipação ou alteração entre eles, Cash et al.^[28] apontaram uma regularização dos hábitos para 82,3% daqueles tratados com óleo de hortelã-pimenta. Em contrapartida, o estudo de Kruis^[22], na avaliação do mesmo quadro, forneceu baixas evidências da eficácia da mebeverina: apenas 15,6% dos medicados perceberam tal alívio. Esses números foram inferiores, inclusive, aos do grupo do placebo (33,3% dos participantes que receberam o controle relataram algum benefício). E quando a avaliação se expande para a melhora dos sintomas gerais, de forma unânime o óleo de hortelã-pimenta obteve resultados satisfatórios. Tanto no artigo de Rees et al.^[24], quanto no de Kline^[25], no de Capello^[26] e no de Cash et al.^[29] o fitoterápico foi superior aos números do placebo. Destaca-se que este último considerou melhora quando houve redução maior ou igual a 50% no escores de sintomas. Cada estudo citado teve frequência de melhora de 71,4%; 75%; 50%; e 88,3%, respectivamente. Para os elaboradores da Diretriz da Associação Canadense de Prática Clínica em Gastroenterologia para o tratamento da SII, publicada em 2019^[33], a identificação desses efeitos benéficos passou a ser considerados e tais estudos corroboraram na recomendação de terapias alternativas, incluindo o óleo de hortelã-pimenta, que foi incorporado no documento.

Em 1971, Baume^[20] conseguiu demonstrar que a mebeverina poderia sim ser satisfatória para o quadro clínico geral de pacientes com SII. Porém, para isso, foram excluídos dos resultados 20 dos 59 participantes do estudo que não perceberam mudanças com o início do tratamento, sendo mantidos apenas os resultados positivos para uso do medicamento. Vantagens da mebeverina também foram expostas em uma meta-análise^[34] com base em quatro estudos clínicos previamente publicados. Dentre eles incluem-se o de Tasman-Jones^[21] e o de Kruis^[22] abordados nessa revisão. No primeiro, avaliou-se a "quantidade de períodos de melhora" (quatro períodos de tratamento). O segundo avaliou o "número total de participantes que melhorou com cada abordagem". Pelo motivo de *períodos* ser uma unidade diferente de *quantidade de participantes*, questiona-se a metodologia empregada para confecção da meta-análise e, portanto, aqui destaca-se esse viés metodológico.

Em publicações que compararam a mebeverina com outros medicamentos, resultados variados sobre seu efeito puderam ser encontrados. Em um deles o cloridrato de alosetrona foi, de forma significativa, melhor para os participantes do estudo. Esse antagonista dos receptores 5-HT₃ da serotonina superou a mebeverina na redução da urgência defecatória, dor ou desconforto abdominal, na redução da frequência defecatória e na melhora da consistência fecal^[35]. Outro estudo encontrou resultados satisfatórios para a mebeverina, afirmando que o tratamento tornou a consistência das fezes melhor após a medicação e se igualou ao brometo de pinavério quanto à frequência defecatória e o quadro clínico geral^[35]. Já o ensaio de Everitt^[23] contrapõe tais achados benéficos, pois não encontrou efeitos significativos dessa abordagem perante o quadro generalizado da doença e menciona dados publicados anteriormente para corroborar e adicionar evidência para tal afirmação. Além disso, a mesma diretriz canadense que incluiu o óleo de hortelã-pimenta em sua última atualização^[33] sustenta que a mebeverina não apresenta efeito terapêutico estatisticamente significativo nos sintomas da SII.

Durante a elaboração dessa revisão, os autores depararam-se com o impasse em encontrar artigos de qualidade estatística e metodológica e, por isso, um especialista foi requisitado para garantir a coerência dos achados científicos. A execução da meta-análise não foi possível pela inconsistência de escalas de avaliação e da heterogeneidade dos sintomas, avaliados pelas diferentes intervenções expostas nos estudos. Mesmo assim, todos concordaram que os resultados foram suficientes para fornecer informações passíveis de se realizar uma revisão crítica sobre a eficácia de cada opção terapêutica elencada. Um viés importante de ser levantado foi a variação dos critérios diagnósticos utilizados nos referidos estudos. A falta

de coerência entre eles em publicações de grande relevância, porém antigas, que datam da década de 70 e 80, dificultou tal abordagem. Um dos critérios existentes é o de Manning, datado de 1978. Nele, encontra-se relatado a prevalência de 15 sintomas em SII, dentre eles, os sintomas chave como distensão abdominal visível, dores aliviadas pela defecação, fezes mais soltas e em maior frequência no início da dor, passagem retal de muco e sensação de evacuação incompleta^[37].

Em 1984, outro estudo identificou três sintomas fundamentais para o diagnóstico da síndrome: dor, inchaço e alteração da função intestinal. Além disso, o mesmo enfatizou a cronicidade e contribuiu com os *red flags*, ou seja, sinais que devem alertar o médico quanto a presença de doenças orgânicas^[38]. Por fim, a partir de 1992 surgiram os critérios Roma I, que após sucessivas atualizações evoluiu para Roma IV^[6] (critérios utilizados atualmente), com duas principais mudanças no diagnóstico de SII. A primeira, em relação ao desconforto abdominal, o qual foi substituído por dor abdominal, devido ao conceito ambíguo da palavra “desconforto” e interpretações variáveis, como inchaço, flatulência e sensação de evacuação incompleta. A segunda, conforme a frequência dos sintomas. Atualmente considera-se a patologia quando há dor abdominal recorrente por, pelo menos, um dia por semana nos últimos três meses em média, associado a dois ou mais dos critérios: melhora ou piora da dor com a defecação, alteração da frequência defecatória e a alteração na forma das fezes^[6,7].

Há de se destacar também que a randomização pode não ter sido rigorosamente adequada em todos os estudos, pois em vários deles^[20,21,24] foram fornecidos as terapias e seus placebos em momentos distintos. O número de participantes merece ser questionado para todos os ensaios clínicos, considerando ainda as taxas de desistência. Em pesquisa citada anteriormente^[35], os autores argumentaram que as avaliações dos testes controlados comparando placebo com mebeverina foram difíceis de se graduar. Reconheceram ainda a falta de padronização das análises e consideraram a maioria das amostras como pequena, o que tornou ser um fator limitante do estudo.

Para que novas publicações sobre o tema tenham qualidade, Capello^[26] já havia expressado, em 2007, sobre a necessidade de uma randomização mais longa, ressaltando que sua prova terapêutica havia durado apenas quatro semanas. Everitt^[23] defendeu ainda a necessidade de maiores ensaios clínicos que poderiam ter determinado dados mais concisos sobre a mebeverina. Kruis^[22] em 1986, propagou a elaboração de estudos mais complexos, com seletividade específica para tipos de participantes. Todos eles defendem a necessidade de investigações estruturadas, com métodos bem delineados e capazes de fornecer boas evidências para a prática clínica.

Por fim, é necessário ainda discutir que os óleos essenciais são uma mistura complexa de várias substâncias (terpenos e fenilpropanoides) em diferentes concentrações. O óleo de hortelã-pimenta apresenta como constituintes majoritários o mentol (30 a 55%) e a mentona (14 a 32%). A composição qualitativa e quantitativa desses monoterpenos está relacionada à qualidade e ao valor comercial do óleo essencial^[39]. As Farmacopeias de muitos países trazem monografias para a hortelã-pimenta e seu óleo volátil. No caso da Farmacopeia Brasileira V, a mesma preconiza um teor mínimo de 35% de mentol no óleo volátil extraído das partes áreas secas^[40]. Nos estudos citados, pouca informação sobre doseamento ou procedência do OH são descritos. Para Cash et al.^[28,29], as especificações para a formulação ativa incluíram níveis de OH (90 mg) e L-mentol livre (41,5 mg) por cápsula. Informaram ainda que uma dose padrão de duas cápsulas continham aproximadamente 83 mg de L-mentol, projetado para ser liberado ao longo de 4h após dissolução no estômago. Kline^[25] e Merat^[27] citam a marca *Colpermin*[®] (Tillotts Pharma,

Ziefen, Suíça) contendo 187 mg ou 0,2 mL de óleo de hortelã-pimenta em cápsula de gelatina dura, dependente do pH, com revestimento entérico, que resiste à desintegração e liberação até passar pelo estômago; Capello^[26] cita *Mintoi*[®] (Cadigroup, Roma, Itália) com cada cápsula contendo 225 mg de OH e 45 mg de *Natrasorb* (um amido específico que absorve óleos em pó sólido); Rees et al.^[24] descreve o preparo de 0,2 mL de OH em cápsulas de gelatina, que foram revestidas com uma solução de acetato de celulose para evitar a desintegração no estômago e Weerts et al.^[30] cita *Tempoco*[®] (WillPharma S.A.) contendo 182 mg de óleo de hortelã-pimenta em cápsula.

Além disso, a composição de um óleo essencial pode ter variações significativas, uma vez que é afetada pelas diferentes origens geográficas, diferentes composições de solo, condições climáticas, variações genéticas populacionais, estágio do ciclo vegetativo e o próprio processo de obtenção do óleo essencial^[41,42]. Diversos estudos na literatura relatam variações na composição química do óleo de hortelã-pimenta^[39,43-45], indicando que é fortemente influenciada por fatores ambientais. Portanto, destaca-se que essa alteração na composição do óleo essencial pode ser um dos fatores que tenha contribuído para os resultados negativos (ou não significativos) encontrados em três dos estudos aqui descritos.

Conclusão

Essa revisão crítica identificou onze estudos clínicos randomizados, contendo grupo controle e tempo de seguimento de, no mínimo, duas semanas, com o intuito de reunir evidências sobre a eficácia de duas terapias atualmente consideradas para o alívio dos sintomas intestinais em pacientes diagnosticados com SII. Dos sete artigos direcionados para o fitoterápico, quatro foram os que corroboraram para que o óleo de hortelã-pimenta se mostrasse superior ao placebo na melhora dos sintomas gerais da SII. Em contrapartida, o cloridrato de mebeverina mesmo apresentando efeitos positivos em alguns dos ensaios, no geral obteve resultados semelhantes aos do placebo. No entanto, acredita-se que, embora os efeitos da mebeverina na melhora clínica e no alívio da dor abdominal não tenham mostrado evidências significativas, permanece a critério médico sua escolha até que mais pesquisas estejam disponíveis para se aumentar a confiabilidade das análises. Sendo a SII uma doença bastante prevalente, com quadro clínico prolongado e redução significativa da qualidade de vida dos indivíduos acometidos o que dificulta suas rotinas diárias, reforça-se que novas investigações incluindo padronizações, critérios diagnósticos assertivos, menor quantidade de vieses e maior número de participantes são fundamentais para avigorar as evidências e auxiliar os clínicos nas escolhas de boas abordagens terapêuticas para o tratamento da desordem em questão.

Referências

1. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. **Clin Epidemiol.** 2014; 6: 71-80. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
2. Grundmann O, Yoon SL. Irritable bowel syndrome: epidemiology, diagnosis and treatment: na update for health-care practitioners. **J Gastroenterol Hepatol.** 2010; 25(4): 691-9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
3. Makker J, Chilimuri S, Bella JN. Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome. **World J Gastroenterol.** 2015; 21(40): 11353-61. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

4. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. **Lancet Gastroenterol Hepatol**. 2016; 1(2):133-46. [[CrossRef](#)] [[Link](#)].
5. Quigley EMM, Craig OF. Irritable bowel syndrome; update on pathophysiology and management. **Turk J Gastroenterol**. 2012 Aug; 23(4): 313-22. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
6. Schunulson MJ, Drossman DA. Whats is new in Rome IV. **J Neurogastroenterol Motil**. 2017; 23(2):151-63. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
7. Aziz I, Tornblom H, Palsson OS, Whitehead WE, Simrén M. How the change in IBS criteria from Rome III to Rome IV impacts on clinical characteristics and key pathophysiological factors. **Am J Gastroenterol**. 2018 Jul; 113(7): 1017-25. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
8. Defrees DN, Bailey J. Irritable bowel syndrome: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. **Prim Care**. 2017 Dec; 44(4):655-671. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
9. Wall GC, Bryant GA, Bottenberg MM, Maki ED, Miesner AR. Irritable bowel syndrome: a concise review of current treatment concepts. **World J Gastroenterol**. 2014 Jul 21; 20(27): 8796-8806. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
10. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA et al. Irritable bowel syndrome. **Nat Rev Dis Primers**. 2016; 2(16014). [[CrossRef](#)] [[Link](#)].
11. Manheimer E, Cheng K, Wieland S, Min LS, Shen X, Berman BM et al. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. **Cochr Datab Syst Rev**. 2012; 16(5). [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
12. Marques AM. **Síndrome do intestino irritável fisiopatologia e abordagem terapêutica**. Porto. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, 2012. [[Link](#)].
13. Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. **World J Gastroenterol**. 2014; 20(20): 6031-6043. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
14. Gomes JC. Análise da eficácia do óleo de hortelã pimenta (*Mentha piperita* L.) na síndrome do intestino irritável: revisão baseada em evidência. **Rev Bras Med Fam Comun**. 2013; 8(27): 121-6. [[CrossRef](#)] [[Link](#)].
15. Brasil. Ministério da Saúde e Anvisa. **Monografia da espécie *Mentha x piperita* L (Hortelã Pimenta)**. Brasília, DF, 2015. [[Link](#)].
16. Alankar S. A review on peppermint oil. **Asian J Pharmac Clin Res**. 2009; 2(2): 27-33. [[Link](#)].
17. Shams R, Oldfield EC, Copare J, Johnson DA. Peppermint oil: clinical uses in the treatment of gastrointestinal diseases. **JSM Gastroenterol Hepatol**. 2015; 3(1): 1036. [[Link](#)].
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**. 2012. [[Link](#)].
19. Cochrane effective practice and organization of care (EPOC). **EPOC Resources for review authors**. 2017. [[Link](#)].
20. Baume P. Mebeverine, an effective agent in the irritable colon syndrome. **N Z J Med**. 1972 Feb; 2(1): 34-6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
21. Tasman-Jones C. Mebeverine in patients with the irritable colon syndrome: double blind study. **N Z Med J**. 1973 Apr; 77(491): 232-5. [[PubMed](#)].

22. Kruis W, Weinzierl M, Schussler P, Holl J. Comparison of the therapeutic effect of wheat bran, mebeverine and placebo in patients with irritable bowel syndrome. **Digestion**. 1986; 34(3): 196-201. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
23. Everitt H, Moss-Morris R, Sibelli A, Tapp L, Coleman N, Yardley L et al. Management of irritable bowel syndrome in primary care: the results of an exploratory randomised controlled trial of mebeverine, methylcellulose, placebo and a self-management website. **Gastroenterol**. 2013; 13(68). [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
24. Rees WDW, Evans BK, Rhodes J. Treating irritable bowel syndrome with peppermint oil. **Brit Med J**. 1979 Oct 6; 2(6194): 835-836. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
25. Kline RM, Kline JJ, Palma J, Barbero GJ. Enteric-coated, pH-dependent peppermint oil capsules for the treatment of irritable bowel syndrome in children. *Jan*. 01 2001; 138(1): 125-128. **J Ped**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
26. Capello G, Spezzaferro M, Grossi L, Manzoli L, Marzio L. Peppermint oil (Mintoil) in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective double-blind placebo-controlled randomized trial. **Digest Liver Dis**. 2007 Jun; 39(6): 530-6. [[CrossRef](#)].
27. Merat S, Khalili S, Ghorbani A, Ansari R, Mostajabi P, Malekzadeh R. The effect of enteric-coated, delayed-release peppermint oil on irritable bowel syndrome. **Dig Dis Sci**. 2010 May; 55(5): 1385-90. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
28. Cash BD, Epstein MS, Shah SM. A novel delivery system of peppermint oil is an effective therapy for irritable bowel syndrome symptoms. **Digest Dis Sci**. 2016 Feb; 61(2): 560-71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
29. Cash BD, Epstein MS, Shah SM. Patient satisfaction with IBS symptom relief using a novel peppermint oil delivery system in a randomized clinical trial and in the general population. **Inter J Digest Dis**. 2016; 2(2): 27. [[CrossRef](#)] [[Link](#)].
30. Weerts ZZRM, Masclee AAM, Witterman BJM, Clemens CHM, Winkens B, Brouwers JRB et al. Efficacy and Safety of Peppermint Oil in a Randomized Double-blind Trial of Patients With Irritable Bowel Syndrome. **Gastroenterol**. 2020; 158(1): 123-136. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
31. Alammari N, Wang L, Saberi B, Nanavati J, Holtmann G, Shinohara RT et al. The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. **BMC Comp Alter Med**. 2019 Jan; 19(1): 21. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
32. Jones J, Boorman J, Cann P, Forbes A, Gomborone J, Heaton K et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of the irritable bowel syndrome. **Gut**. 2000; 47(2). [[Link](#)].
33. Moayyedi P, Andrews CN, Macqueen G, Korownyk C, Marsiglio M, Graff L et al. Canadian Association of gastroenterology clinical practice guideline for the management of irritable bowel syndrome (IBS). **J Can Assoc Gastroenterol**. 2019 Apr; 2(1): 6-29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
34. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. **Alim Pharmacol Therap**. 2008; 15(3). [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
35. Jones RH, Holtmann G, Rodrigo L, Ehsanullah RS, Crompton PM, Jacques L et al. Alosetron relieves pain and improves bowel function compared with mebeverine in female nonconstipated irritable bowel syndrome patients. **Alim Pharmacol Therap**. 1999 Nov; 13(11): 1419-27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
36. Lu C-L, Chen C-C, Chang F-Y, Chang S-S, Kang L-J, Lu R-H et al. Effect of a calcium channel blocker and antispasmodic in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. **J Gastroenterol Hepatol**. 2001; 15(8): 925-30. [[Link](#)].

37. Dogan UB, Unal S. Kruis scoring system and Manning's criteria in diagnosis of irritable bowel syndrome: is it better to use combined? **Acta Gastroenterol Bel.** 1996 Oct-Dec; 59(4): 225-8. [[PubMed](#)].
38. Dang J, Ardila-Hani A, Amichai MM, Chua K, Pimentel M. Systematic review of diagnostic criteria for IBS demonstrates poor validity and utilization of Rome III. **Neurogastroenterol Motil.** 2012 Sep; 24(9): 853-e397. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
39. Costa AG, Chagas JH, Pinto JEBP, Bertolucci SKV. Crescimento vegetativo e produção de óleo essencial de hortelã-pimenta cultivada sob malhas. **Pesq Agropec Bras.** 2012; 47(4): 534-540. [[Link](#)].
40. Heinzmann BM, Spitzer V, Simões CMO. Óleos voláteis. In: Simões CMO et al. (org.). **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento.** Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 180-181.
41. Henriques AT, Simões-pires CA, Konrath EL, Apel MA. Óleos essenciais: importância e perspectivas futuras. **Química de produtos Naturais: novos fármacos e a moderna farmacognosia.** 4ª ed. Itajaí: Univali, 2014; p. 253-297.
42. Khorshidian N, Youssefi M, Khanniri E, Mortazavian AM. Potential application of essential oils as antimicrobial preservatives in cheese. **Innov Food Sci Emerg Technol.** 2018; 45: 62-72. [[CrossRef](#)] [[Link](#)].
43. Marotti M, Piccaglia R, Giovanelli E, Deans SG, Eaglesham E. Effects of planting time and mineral fertilization on peppermint (*mentha x piperita* L.) essential oil composition and its biological activity. **Flavour Fragr J.** 1994; 9(3): 125-129. [[CrossRef](#)][[Link](#)].
44. Maffei M, Canova D, Berteza CM, Scannerini S. UV-A effects on photomorphogenesis and essential oil composition in *Mentha piperita*. **J Essen Oil Res.** 2000; 12(5): 523-529. [[Link](#)].
45. Schmidt E, Bail S, Buchbauer G, Stoilova I, Atanasova T, Stoyanova A et al. Chemical Composition, Olfactory Evaluation and Antioxidant Effects of Essential Oil from *Mentha x piperita*. **Nat Prod Comun.** 2009; 4(8): 1107-1112. [[Link](#)].

Histórico do artigo | **Submissão:** 04/09/2020 | **Aceite:** 02/10/2020 | **Publicação:** 30/09/2021

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Gonçalves CC, Pessoa FML, Mancarz GFF, Cavassin FB. Síndrome do intestino irritável: mebeverina ou óleo de hortelã-pimenta? Uma revisão crítica baseada em evidências. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2021; 15(3): 376-393. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1090>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.
