

Chronic constipation – New pharmacological agents Obstipação crónica – Novos agentes farmacológicos

IRENE MARTINS¹, LUÍSA MARTINS FIGUEIREDO²

RESUMO

A obstipação crónica idiopática (OCI), uma doença frequente no âmbito da gastroenterologia, tem sofrido grandes desenvolvimentos nos últimos anos no que diz respeito à sua abordagem terapêutica. Actualmente, antes da instituição de uma terapêutica em “cascata”, preconiza-se a descontinuação, se possível, de fármacos potencialmente causadores de obstipação. Posteriormente está preconizado o início da utilização de laxantes e, quando necessário, até mesmo associá-los. Na tentativa de uma maior eficácia terapêutica, têm sido desenvolvidos novos fármacos, dos quais destacamos o prucalopride (procinético), a lubiproston e a linaclotida (agentes secretóres). O prucalopride foi aprovado no tratamento da OCI, mas ainda não se encontra disponível em Portugal. A lubiproston foi aprovada no tratamento da OCI e do Síndrome do Intestino Irritável com Obstipação (SII-O), porém, também não se encontra disponível em Portugal. A linaclotida foi aprovada para o tratamento da OCI (mas não na Europa) e da SII-O (na Europa, incluindo Portugal).

Palavras-chave: Obstipação crónica idiopática, terapêutica em ‘cascata’, procinético, prucalopride, agentes secretóres, lubiproston, linaclotida.

ABSTRACT

Chronic idiopathic constipation (CIC), a common disease in gastroenterology, has been developed in recent years in what concerns therapeutic approach. Nowadays, it is recommended, before initiating the “cascade” therapeutic, the discontinuation of medication that might cause constipation, if it is possible. After this, laxatives should be prescribed. In order to achieve a more efficient therapeutic, new pharmacological agents have been developed, such as prucalopride (a prokinetic agent), lubiprostone and linaclotide (secretagogue agents). Prucalopride is already approved in treating CIC, but it is still not available in Portugal. Lubiprostone is also approved in treating CIC and Irritable Bowel Syndrome with Constipation (IBS-C), being unavailable in Portugal at the moment. The use of linaclotide is allowed in the treatment of CIC (but not in Europe) and IBS-C (in Europe, including Portugal).

Keywords: Chronic Idiopathic Constipation, ‘cascade’ therapeutic, prokinetic, prucalopride, secretagogue agents, lubiprostone, linaclotide

INTRODUÇÃO

A obstipação crónica é uma doença gastrointestinal comum. Os pacientes apresentam uma defecação insatisfatória associada a diminuição do número de dejectões (<3 por semana), alteração da consistência das fezes para fezes duras, e até desconforto abdominal.¹ Afecta entre 2% a 27% da população, dependendo da definição utilizada. A sua prevalência pode ser subestimada, uma vez que muitos pacientes acabam por se automedicar sem recorrer a qualquer médico.²

A obstipação crónica pode ser primária/idiopática ou secundária a outros factores. A obstipação crónica idiopática (OCI) pode ser classificada em três categorias segundo a sua patofisiologia: de trânsito lento, com disfunção do pavimento pélvico ou de trânsito normal.²

A obstipação crónica idiopática (OCI) tem sofrido grandes desenvolvimentos nos últimos anos no que diz respeito à sua abordagem terapêutica. Abordando especificamente o tratamento dirigido ao adulto, não analisando nem as crianças, nem os idosos, nem pessoas institucionalizadas, recente-

mente a *World Gastroenterology Organisation* vem propondo, em várias situações, uma abordagem terapêutica em cascata.³ Na sequência disso, Tack J. *et al*² em 2011 numa perspectiva Europeia e, mais tarde, em Janeiro de 2016, Wald A.,³ numa perspectiva Americana, elaboraram um algoritmo de tratamento da obstipação crónica idiopática enfatizando esse modelo em cascata. Segundo este algoritmo, a primeira medida preconizada é tanto quanto possível descontinuar as drogas causadoras de obstipação (antidepressivos, AINEs, diuréticos, opióides, etc...), antes de iniciar medidas de alteração dos estilos de vida e dieta. Foi dado um grande enfoque a esta recomendação. Para esta tentativa (um início rápido da ingestão de fibra ou de água ou exercício físico), o grau de evidência é baixo, mas a recomendação é forte.⁵ A etapa seguinte consiste na introdução de laxantes. Neste algoritmo, outra grande diferença em relação ao que se fazia anteriormente e preconizado agora é a utilização dos vários laxantes disponíveis de acordo com a experiência de cada médico, baseada no conhe-

¹Hospital CUF Cascais; Clínica CUF Alvalade. ²Interna do Ano Comum do CHLC, em 2017 Interna de Gastroenterologia do Hospital Fernando da Fonseca
Correspondência: Irene Martins • E-mail: irenemartins63@gmail.com • Morada: Rua Luís Pastor de Macedo N.º3, 13.º Dto. 1750 Lisboa • Telemóvel: 919028958

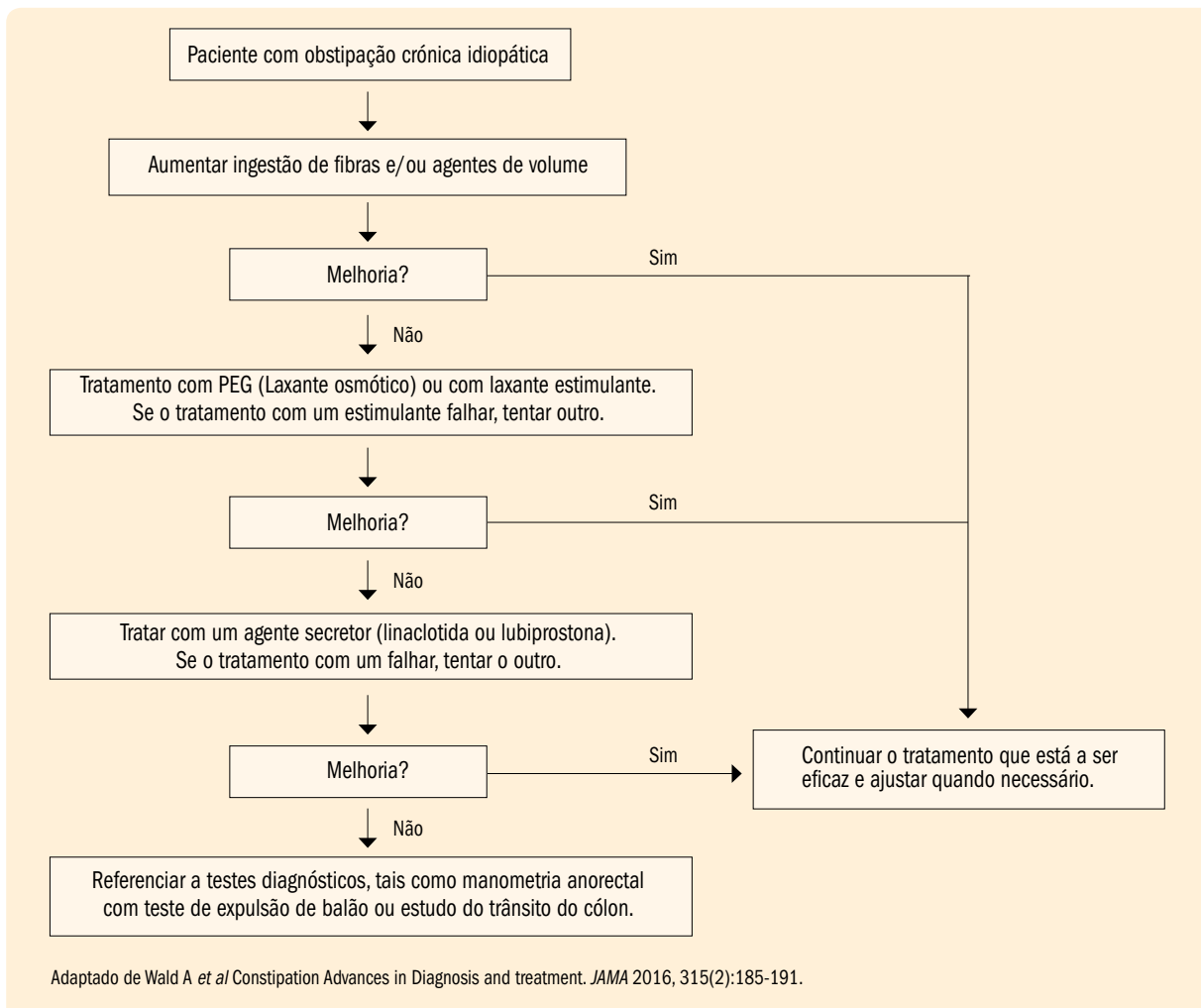


FIGURA. Sugestão de algoritmo para o tratamento de pacientes com obstipação crónica idiopática

cimento empírico da eficácia dos laxantes ou da forma como o doente os tolera melhor.³

Existem 3 grandes grupos de laxantes. Os de volume, os osmóticos e os estimulantes.

Os de volume, tal como a ingestão de fibras, apresentam um grau de evidência baixo, mas a recomendação é forte.⁵

Os laxantes osmóticos são de 3 tipos: soluções PEG, carboidratos não absorvíveis e os laxantes salinos. Ford AC. *et al*⁵ encontraram apenas um nível de evidência alto para o tratamento com soluções PEG, e Tack J. *et al*⁵ apresentou 3 estudos randomizados e controlados bem desenhados mostrando os seus benefícios significativos em relação ao placebo, sendo praticamente isentos de efeitos adversos. Para a lactulose o grau de evidência é baixo, mas a recomendação é forte.⁵ Para os laxantes

salinos não há evidência nem consenso para serem recomendados.² Verifica-se assim, uma evidência e recomendação fortes para as soluções PEG.⁵

Quanto aos laxantes estimulantes, são agentes de actuação rápida (bisacodilo, picosulfato de sódio, Senne) que induzem contracções cólicas propagadas. Para os 2 primeiros, Ford AC. *et al*⁵ descreve estudos bem desenhados, randomizados e controlados a comprovarem a sua eficácia, com evidência moderada, e foi feita uma recomendação de uso forte; contudo, e apesar do sene ser um laxante usado há décadas, não há estudos consistentes a provar a sua eficácia.⁵

Wald A. *et al*⁴ refere ainda que, caso haja necessidade, os laxantes devem ser associados.

Porém, a eficácia das terapêuticas convencionais na obstipação nem sempre é a desejada, havendo em

■ QUADRO

Razões para recomendação dos tratamentos da OCI segundo o critério GRADE

	Grau de Recomendação	Qualidade de Evidência
Alguns suplementos de fibra aumentam a frequência de dejectões nos pacientes com OCI	Forte	Baixa
PEG é eficaz no aumento da frequência de dejectões e da consistência das fezes nos pacientes com OCI	Forte	Alta
Lactulose é eficaz no aumento da frequência de dejectões e da consistência das fezes nos pacientes com OCI	Forte	Baixa
Picosulfato de sódio e bisacodilo são eficazes na OCI	Forte	Moderada
Prucalopride é mais eficaz do que o placebo na melhoria dos sintomas da OCI	Forte	Moderada
Linaclotida é eficaz na OCI	Forte	Alta
Lubiproston é eficaz no tratamento da OCI	Forte	Alta
Biofeedback é eficaz nos pacientes com OCI que demonstrem evidência de dissinergia do pavimento pélvico	Fraca	Baixa

OCI: Obstipação Crónica Idiopática

Adaptado de Ford AC *et al*, American College of Gastroenterology Monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *American Journal Gastroenterol* 2014, 109:S2-S26.

muitos casos agravamento dos sintomas associados à obstipação, como por exemplo a dor abdominal, facto que se verifica frequentemente na Síndrome do Intestino Irritável com Obstipação (SII-O).

Na tentativa duma maior eficácia no tratamento da obstipação tem havido, nos últimos anos, um interesse crescente no desenvolvimento de novos fármacos: um grupo inclui estimuladores directos da motilidade intestinal (Agentes Procinéticos), por exemplo o prucalopride; outro grupo inclui drogas estimuladoras da secreção de conteúdo líquido intestinal (Agentes Secretores), por exemplo a lubiproston e a linaclotida.

O PRUCALOPRIDE é um agente procinético, agonista selectivo com alta afinidade para os receptores da serotonina 5-HT₄, permitindo a estimulação dos movimentos peristálticos, sem interferência na dinâmica do potássio e, como tal, isento do risco de arritmias. As cefaleias constituem o principal efeito adverso, considerado pouco relevante e com tendência a desaparecer com a manutenção da terapêutica.⁶ O PRUCALOPRIDE aumenta o número de movimentos intestinais semanais e diminui a consistência das fezes⁷, sendo considerado, actualmente, uma terapêutica com um nível de evidência moderado e um grau de recomendação forte.⁵ Foi inicialmente aprovado para tratamento da OCI

apenas em mulheres na dose de 2mg/dia e, mais recentemente, aprovado para ambos os sexos.⁶ Está comercializado em alguns países da Europa, mas não está comercializado em Portugal.

Outros agentes procinéticos por aprovar, ainda em investigação, são o velusetrag e o naronapride. Ambos em fase II de investigação avançada. Os estudos com o Naronapride começam a demonstrar vantagem aparente, face a outros procinéticos pelo facto do naronapride não atravessar a barreira hemato-encefálica e, como tal, poder estar associado a uma diminuição dos efeitos secundários como por exemplo as cefaleias.¹

A LUBIPROSTONA e a LINACLOTIDA são dois agentes secretores já comercializados para o tratamento da obstipação crónica.

A LUBIPROSTONA é um ácido gordo bicíclico derivado da Prostaglandina E que estimula a secreção de líquido para o lúmen através da activação dos canais de cloro. Vários estudos bem desenhados provaram a sua eficácia no tratamento da OCI na dose de 24mcg (2x/dia), bem como no tratamento da SII-O na dose de 8mcg (2X/dia), em ambos os sexos. A LUBIPROSTONA tem um efeito benéfico não só no aumento do número de evacuações semanais, mas também no alívio significativo das queixas associadas à SII,

Take home messages

1. O tratamento da obstipação é muito mais um *ongoing trial and adjustment process* e não um único e protocolado tratamento que resulta em todos os pacientes.
2. A abordagem terapêutica baseada na evidência deve ser preferível a tratamentos que não estejam recomendados.
3. Novas drogas com novos mecanismos de ação têm revelado eficácia tanto no tratamento da OCI como da SII-O e parecem promissoras.
4. Estudos adicionais são necessários para avaliar o valor acrescentado destas novas terapêuticas relativamente aos laxantes conhecidos e a sua segurança a longo termo.
5. Estas novas drogas aparecem como 2^a/3^a linha no tratamento da OCI, mas poderão vir a ter um papel mais protagonista na SII-O.
6. A maioria dos pacientes pode ser tratada sem recurso a muita investigação, surgindo os testes funcionais tardiamente no algoritmo da investigação.

como sejam a dor e distensão abdominal.⁸ Existe já uma longa experiência de utilização desta droga. As náuseas constituem o efeito adverso mais frequentemente reportado, podendo ser minimizado ao associar a toma do fármaco com os alimentos.⁹ Mais recentemente, este fármaco foi também aprovado para o tratamento da OCI.¹⁰ A LUBIPROSTONA é actualmente considerada uma terapêutica com nível de evidência alto e recomendação forte para o tratamento da obstipação,⁵ mas não se encontra ainda disponível em Portugal.

A LINACLOTIDA, outro agente secretor, é um péptido sintético que se liga ao recetor da guanilciclase-C na superfície do epitélio intestinal, aumentando as concentrações de guanosina monofosfato-cíclico (CGMF) extra e intracelular. A CGMF extracelular causa a secreção de líquido para o lúmen com consequente aumento do trânsito intestinal. A CGMF intracelular diminui a actividade da fibra nociceptiva, resultando na redução da dor visceral em modelos animais, o que pode explicar os seus efeitos na melhoria da dor e outros sintomas abdominais verificada por Lembo A. *et al*¹¹. Estes autores mostraram ainda a eficácia deste novo agente em aumentar o número de evacuações

semanais. Esta droga apresenta actualmente um nível de evidência alto e um grau de recomendação forte.⁵ A LINACLOTIDA foi aprovada na Europa em 2012 (incluindo em Portugal) para a SII-O na dose de 290mcg/dia (em adultos de ambos os sexos). Para o tratamento da OCI, apenas foi aprovada nos EUA, Canadá e México na dose de 145mcg/dia. Os estudos efectuados não mostraram vantagem na utilização de doses mais altas, minimizando-se assim o efeito secundário mais frequentemente associado à sua utilização, a diarreia. De acordo com estudos pré-clínicos recentes, a linaclotida poderá ser aprovada também para o tratamento do ileus pós-operatório e, à semelhança da lubiproston, para o tratamento da obstipação induzida por opioides.¹

Estes novos agentes terapêuticos surgem assim numa segunda ou terceira linha no tratamento da OCI, mas poderão vir a ter um papel mais protagonista na SII-O. Contudo, mais estudos são necessários para comparar estes novos agentes com os laxantes usuais disponíveis e para compará-los entre si.

Na Obstipação idiopática, apenas quando não se verifica resposta ao tratamento, incluindo estes novos fármacos, deverá ser preconizado o encaminhamento a centros especializados para serem submetidos a testes funcionais específicos, como realização de TTC (Tempo de Trânsito Cólico) ou exames para estudos da defecação.¹² ■

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jiang C *et al* Current developments in pharmacological therapeutics for chronic constipation, *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2015, Pages 300–309
2. Tack J *et al* Diagnosis and treatment of chronic constipation – a European Perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011, 23(8):697-710
3. Michael Fried MD *et al* Can “cascades” make guidelines global? *Journal of evaluation in clinical practice* 2008
4. Wald A *et al* Constipation Advances in Diagnosis and treatment. *JAMA* 2016, 315(2):185-191
5. Ford AC *et al*, American College of Gastroenterology Monograph on the management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation. *American Journal Gastroenterol* 2014, 109:S2–S26
6. Quigley EM Prucalopride: safety, efficacy and potential applications. *Therap Adv Gastroenterol*.2012;5:23–30.
7. Emmanuel A *et al* Prucalopride improves bowel function and colonic transit time in patients with chronic constipation: an integrated analyses. *American Journal Gastroenterol* 2014; 109(6): 887–894
8. Drossman DA *et al* Clinical trial: Lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome: results of two randomized, placebo-controlled studies *Aliment pharmacol ther* 2009,29(3):329-41.
9. Johanson JF *et al* Lubiprostone, a locally acting chloride channel activator, in adult patients with chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety. *Aliment pharmacol ther* 2007; 25: 1351–61
10. Jamal MM *et al* A randomized Placebo-controlled trial of lubiprostone for opioid-induced constipation in chronic noncancer pain. *American Journal Gastroenterol* 2015, 110(5):725-32
11. Lembo A, *et al* Two Randomized Trials of linaclotide for chronic Constipation *New England Journal of Medicine* 2011, 365:527-536
12. Satish SCR *et al* Diagnosis and management of chronic obstipation in adults. *Nature Reviews gastroenterology & hepatology* 2016, 295-305