

Avaliação comparativa de eficácia clínica e tolerabilidade para a combinação de *Cassia fistula* e *Senna alexandrina* Miller em pacientes com constipação intestinal funcional crônica

Comparative evaluation of clinical efficacy and tolerability for the combination of Cassia fistula and Senna alexandrina Miller in patients with chronic functional constipation

Carlos Isaia Filho¹, Lutero Koch Jung¹, Ignácio Osório Mallmann¹, Fernanda Frantz Sosa¹, Andréia Ribeiro da Rocha¹, Priscila Tesini Brasil Bueno²

Recebido do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO: A constipação intestinal é um problema crônico, frequente, que afeta a Qualidade de Vida dos indivíduos. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia clínica e a tolerabilidade da composição *Cassia fistula* e *Senna alexandrina* Miller, na apresentação geleia sem açúcar, em pacientes diagnosticados com constipação intestinal funcional crônica. **MÉTODOS:** Estudo envolvendo 96 voluntários com diagnóstico de constipação intestinal funcional crônica, conforme Critérios de Roma III, randomizados em grupos ativo e placebo. A avaliação da eficácia primária foi realizada por meio da frequência média de evacuações, consistência média das fezes e melhora global da constipação. Foram realizadas ainda avaliações secundárias, como número de dias seguidos sem evacuação, proporção de evacuações com dor, esforço, sensação de evacuação incompleta ou bloqueio, uso de manobras manuais, sujeitos de pesquisa que aderiram às recomendações de hábitos de vida, uso de fármacos de resgate e melhora da constipação segundo avaliação do sujeito de pesquisa. **RESULTADOS:** A proporção de sujeitos da pesquisa que apresentou melhora global da constipação foi de 65,1% no grupo ativo e de 22,0% grupo placebo ($p < 0,0001$). Para a maioria das avaliações secundárias de eficácia, o grupo ativo apresentou melhor desempenho quando comparado ao grupo pesquisa. De acordo com a avaliação dos sujeitos de pesquisa sobre a melhora da constipação, o grupo ativo apre-

sentou melhor desempenho do que o grupo pesquisa. Quanto à segurança, os dois grupos apresentaram resultados similares. **CONCLUSÃO:** A geleia sem açúcar composta de *Cassia fistula* e *Senna alexandrina* Miller apresentou um comportamento seguro e eficaz, sendo uma alternativa para tratamento da constipação intestinal funcional crônica.

Descritores: Constipação intestinal/quimioterapia; Fitoterapia; Laxantes; Extrato de sena/uso terapêutico; Cassia; Extratos vegetais; Catárticos; Tolerância a medicamentos

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Intestinal constipation is a chronic and frequent problem that affects Quality of Life. The aim of this study was to evaluate the efficacy and tolerability of the composition *Cassia fistula* and *Senna alexandrina* Miller, as sugar-free jelly, in patients diagnosed with chronic functional constipation. **METHODS:** We evaluated 96 volunteers diagnosed with functional constipation according to Rome III criteria. Volunteers were randomized into active and placebo groups. Primary efficacy endpoint was evaluated by mean frequency of bowel movements, consistency of stools and global improvement of constipation. Secondary endpoints were evaluated, such as number of days without bowel movements, proportion of bowel movements with pain, with strain, sensation of incomplete or blocked bowel movement, use of manual maneuvers to facilitate defecation, subjects who adhered to the diet recommendation, use of rescue medication, and level of constipation improvement, according to subject evaluation. **RESULTS:** Global improvement of constipation was observed in 65.1% of subjects enrolled in active group *versus* 22% in placebo group ($p < 0.0001$). For most secondary efficacy evaluations, the active group performed better when compared to placebo group. According to the evaluation of the subjects on the improvement of constipation, the active group performed better than the placebo group. As for security, the two groups showed similar results. **CONCLUSION:** *Cassia fistula* and *Senna alexandrina* Miller sugar free jelly demonstrated to be safe and effective and it can be used as an alternative for the treatment of functional constipation.

1. Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho, Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Sanofi-Aventis Farmacêutica, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 12/07/2013. Data de aceite: 05/11/2013.
Conflito de interesses: Os produtos dos dois grupos foram fornecidos pela Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Endereço para correspondência:

Priscila Tesini Brasil Bueno
Av. Major Sylvio de Magalhães Padilha, 5200
Condomínio América Business Park, Edifício Atlanta, Jardim Morumbi
CEP: 05693-000, São Paulo, SP, Brasil
E-mail: Priscila.Bueno@sanofi.com

Keywords: Constipation/drug therapy; Phytotherapy; Laxatives; Senna extract/therapeutic use; Cassia; Plant extracts; Cathartics; Drug tolerance

INTRODUÇÃO

A constipação intestinal (CI) é um problema crônico, muito frequente, que afeta significativamente a Qualidade de Vida dos indivíduos e está associada a custos econômicos substanciais^(1,2). A queixa de CI é muito comum no consultório médico, no entanto, na maioria dos casos, a constipação não oferece risco à vida, nem causa incapacidades.⁽¹⁻³⁾

Estima-se que a CI esteja presente em 2 a 27% da população, dependendo dos critérios utilizados para a definição^(4,5). A CI acomete preferencialmente o gênero feminino, podendo atingir 15% das mulheres⁽⁵⁾. A prevalência aumenta com a idade^(6,7) e atinge cerca de 30% dos idosos⁽⁵⁾, entretanto, também é frequente em crianças⁽⁸⁻¹⁰⁾.

A CI é um sintoma, e não uma doença⁽⁵⁾, geralmente multifatorial, ocorrendo por alterações na dieta (baixa ingestão hídrica, calórica e de fibras), pouca atividade física ou estilo de vida sedentário e, também, secundariamente a doenças sistêmicas, neurológicas, neoplásicas ou pelo uso de fármacos^(1,9,11,12).

A CI funcional (CIF) é o tipo mais frequente, decorrente de fatores como erros alimentares, hábitos sedentários, desvios de postura, falta de regularidade de horário para a evacuação e alterações motoras ou nervosas do intestino⁽¹⁾. Apresenta-se como dificuldade persistente para as evacuações, infrequência ou sensação de evacuação incompleta, sem que existam critérios para a síndrome do intestino irritável^(4,10,11).

O diagnóstico da CIF pode ser feito com base nos Critérios de Roma III⁽¹³⁾, que envolvem a frequência de evacuação associada a sintomas como esforço, sensação de evacuação incompleta, sensação de obstrução intestinal e uso de manobras manuais para facilitar a evacuação. Os Critérios de Roma III devem ser preenchidos por pelo menos 3 meses em um período de 6 meses de sintomas^(2,4,10,12).

O tratamento da CI crônica (CIC) baseia-se, principalmente, na instituição de medidas dietéticas, como a ingestão adequada de fibras e líquidos, e o incentivo à prática de exercícios físicos. Também é importante o estímulo do reflexo da evacuação, principalmente após as refeições. O uso de fármacos pode ser indicado em alguns casos^(1,8). Existem várias classes de fármacos que podem auxiliar na resolução da CI, como os laxativos formadores de massa, emolientes, osmóticos e estimulantes^(1,8,11,14-16). A escolha do fármaco laxativo deve ser baseada na eficácia, segurança e perfil de efeitos colaterais⁽⁵⁾.

Laxativos formadores de massa, como o *psyllium* e a poliacarboxilato, cujo mecanismo de ação decorre de efeito hidrofílico, com acúmulo de líquido no lúmen intestinal, aumento de volume e amolecimento do bolo fecal, aumentam a motilidade gastrointestinal e a frequência de evacuações^(6,11,17). Os emolientes lubrificam as fezes, facilitando a exoneração^(5,11,15). Os laxativos osmóticos produzem retenção osmótica de água no lúmen intestinal, estimulando a secreção de fluido e a motilidade^(5,15).

Os laxativos irritativos ou estimulantes, além da retenção de água no lúmen intestinal e aumento da motilidade, estimulam a secreção de água e eletrólitos para a luz intestinal. São derivados do difenilmetano (fenolftaleína e bisacodil) ou derivados da antraquinona, como senna, cáscara sagrada, ruibarbo e aloé^(5,11,15).

Os laxativos estimulantes, derivados da antraquinona, são classificados como laxativos fitoterápicos devido à sua origem natural⁽¹⁸⁾. Os medicamentos fitoterápicos para a CIFC vêm sendo amplamente utilizados.

Entre os ativos fitoterápicos, destacam-se a *Senna alexandrina* e a *Cassia fistula* como plantas de eficácia clínica no tratamento da CIFC. No Brasil, a *Senna alexandrina* é citada como ativo fitoterápico eficaz pela resolução 89 de 16 de março de 2004 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para CI⁽¹⁹⁾.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia clínica da composição de *Cassia fistula* + *Senna alexandrina* Miller (geleia sem açúcar) em pacientes com CIFC diagnosticada segundo os Critérios de Roma III.

MÉTODOS

Estudo unicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com Grupo Placebo (GP), envolvendo 96 voluntários. Foram incluídos voluntários com idade entre 18 e 59 anos, com diagnóstico de CIF, conforme os Critérios de Roma III, e que apresentavam a maioria das fezes classificadas como tipo 1 ou 2, de acordo com a escala de Bristol.

Para o diagnóstico de CIF conforme os Critérios de Roma III⁽¹³⁾, os indivíduos deveriam apresentar critérios preenchidos por 3 meses, com sintomas iniciados, pelo menos, 6 meses antes do diagnóstico. Além disso, insuficiência de critérios para a síndrome do intestino irritável, fezes amolecidas raramente relatadas sem a utilização de laxativos, e duas ou mais das seguintes queixas: menos de três evacuações por semana, esforço, fezes endurecidas ou em cíbalos, sensação de evacuação incompleta, sensação de obstrução ou bloqueio anorretal, manobras digitais para facilitação, todas em pelo menos 25% das evacuações.

A escala de Bristol, utilizada no estudo, foi uma medida para ajudar os indivíduos a descreverem a consistência das fezes. De acordo com essa escala, fezes tipo 1 são bolinhas separadas e duras, difíceis de passar; tipos 2 e 3 apresentam formato de salsicha, mas com segmentações (tipo 2) e fendas (tipo 3); as do tipo 4 são em formato de salsicha, lisas e macias; as do tipo 5 se apresentam como pedaços moles, com contornos nítidos e fáceis de passar; as do tipo 6, são pedaços aerados com contornos esgarçados; e as fezes do tipo 7 são aquosas e sem partes sólidas⁽¹⁾.

Os voluntários não poderiam ter histórico anterior ou atual de distúrbio neurológico, metabólico ou endócrino, ausência de constipação causada por cirurgia anterior, obstrução intestinal incluindo câncer de cólon ou reto, síndrome do intestino irritável ou doença inflamatória intestinal. Também não poderiam estar em tratamento contínuo com fármacos analgésicos, anticolinérgicos, suplementos de ferro ou alumínio, opioides, anti-hipertensivos, bloqueadores do canal de cálcio e bloqueadores ganglionares.

O estudo teve a duração de 70 dias, sendo os primeiros 10 dias o período de pré-tratamento, seguido por 30 dias de tra-

tamento e, posteriormente, por 30 dias de seguimento. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foi realizada uma avaliação para o diagnóstico de CIF mediante os Critérios de Roma III e os voluntários receberam instruções para uma dieta rica em fibras, ingestão de água e atividade física. Após o período de pré-tratamento, confirmou-se a persistência do diagnóstico de CIF, e os voluntários foram randomizados em dois grupos.

Os tratamentos a serem comparados, ativo (Grupo Ativo – GA) e GP, foram armazenados em embalagens idênticas, indistinguíveis, com exatamente o mesmo tamanho e forma e com conteúdo de cor, aparência e sabor idênticos.

O produto do GA era composto pela combinação *Cassia fistula* + *Senna alexandrina* Miller e excipientes *Tamarindus indica*, *Glycyrrhiza glabra*, *Coriandrum sativum*, ácido cítrico, metilparabeno, sorbato de potássio, pectina, petrolato líquido, ameixa, aroma de ameixa, sorbitol e água purificada (Naturetti® Geleia sem açúcar, Sanofi-Aventis). O produto placebo continha os excipientes nas mesmas doses do produto do estudo, sem os princípios ativos *Cassia fistula* + *Senna alexandrina* Miller. Os produtos dos dois grupos foram fornecidos pela Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

A administração do fármaco no GA e no GP foi de uma colher de chá (5g), diariamente, ao deitar, durante 30 dias. Foram fornecidos aos sujeitos da pesquisa uma colher medida e um folheto explicativo de “Instruções para uso das Medicamentos do Estudo Clínico”.

Durante todos os períodos do estudo, os participantes preencheram um diário com informações sobre o número de evacuações, tipo de consistência das fezes de acordo com a escala de Bristol, evacuação com dor, esforço, sensação de evacuação incompleta, sensação de bloqueio e uso de manobras manuais, adesão à recomendação de dieta e exercícios e ingestão do fármaco do estudo e o de resgate.

O uso de fármaco de resgate, fitoterápico simples, laxante, intensificador de material fecal contendo como princípio ativo *Plantago ovata* Forsk, foi permitido durante os períodos de tratamento e de seguimento, após mais de 4 dias sem evacuação ou no caso de desconforto abdominal causado pela constipação. Em caso de utilização do medicamento de resgate na fase de tratamento, o medicamento do estudo não deveria ser interrompido. Em caso de interrupção do tratamento devido a um número excessivo de evacuações diárias ou devido a eventos adversos, o tratamento poderia ser reiniciado após 3 dias sem evacuação ou após remissão espontânea dos eventos adversos.

A avaliação da eficácia foi realizada por meio da frequência média de evacuações, calculada pelo número de dias com evacuação no período de tratamento dividido pelo número de dias do período de tratamento, sendo aplicado o mesmo racional para o período de seguimento, e pela consistência média das fezes, calculada para os períodos de tratamento e seguimento, de acordo com a escala de Bristol, sendo que os tipos 1 e 2 indicaram constipação; 3 e 4, fezes ideais; e 5, 6 e 7, tendência à diarreia. Também foi avaliada a melhora global da constipação, definida pelo aumento da frequência média de evacuações no período de tratamento em comparação com o período pré-tratamento, associado com uma classificação da consistência média

das fezes, de acordo com a escala de Bristol predominantemente com valor maior que 2, no período de tratamento.

Outras variáveis de eficácia foram avaliadas como secundárias, sendo elas: número de dias seguidos sem evacuação, proporção de evacuações com dor, esforço, sensação de evacuação incompleta ou bloqueio, uso de manobras manuais para facilitar a defecação, além da proporção de participantes que aderiram às recomendações para dieta rica em fibras, à ingestão adequada de água e à prática de exercícios físicos, o uso do fármaco de resgate e o nível de melhora da constipação, segundo a avaliação dos participantes.

Todos os participantes que fizeram uso de ao menos uma dose das medicações do estudo foram considerados como população intenção de tratar (*intention to treat* – ITT). Todos os participantes que fizeram uso de ao menos uma dose das medicações do estudo e que tinham algum dado disponível para avaliação dos objetivos primários ou secundários de eficácia do estudo, independentemente de terem sido aderentes ao protocolo e aos procedimentos do estudo, foram considerados pertencentes à população ITT modificada (ITTM). Os participantes que completaram todos os períodos do estudo, sem nenhuma violação importante do protocolo, foram considerados na população per protocolo (PP).

O teste *t* de Student foi aplicado para comparar GP e GA, quanto à frequência média de evacuações e à consistência média das fezes, nos períodos de pré-tratamento, tratamento e seguimento. Esse teste também foi utilizado para comparar os parâmetros secundários de eficácia.

Os respectivos teste qui-quadrado, risco relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram calculados para comparar os grupos de estudo, para as populações ITT e PP, quanto à proporção de participantes que atingiu um aumento da frequência média de evacuações no período de tratamento em comparação com o pré-tratamento; uma classificação da consistência média das fezes, de acordo com a escala de Bristol, predominantemente com valor >2 no período de tratamento; e a melhora global da constipação, com aumento da frequência média de evacuações no período de tratamento em comparação com o período pré-tratamento, junto de uma classificação da consistência média das fezes, de acordo com a escala de Bristol, predominantemente com valor >2, no período de tratamento. Para a melhora global da constipação também foi calculado o IC95% para a diferença entre a melhora global da constipação no GA e no GP.

As variáveis de segurança analisadas foram: hemograma com plaquetas, colesterol e frações, transaminases (TGO/TGP), bilirrubinas (total e direta), fosfatase alcalina, creatinofosfoquinase, ureia, creatinina, glicemia de jejum, sódio, potássio, exame qualitativo de urina (EQU), e eventos adversos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul sob processo 09/04537.

RESULTADOS

Foram admitidos no estudo 117 participantes, sendo que 21 (17,9%) foram excluídos por falhas de triagem. Foram ran-

domizados 96, 48 (50,0%) para o GA e 48 (50,0%) para o GP. Dos 96 participantes randomizados, 84 (87,5%) foram acompanhados até o final do período de tratamento. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a idade nos dois grupos no momento da inclusão ($p=0,701$). Quanto à etnia, a maioria era caucasiana, 35 (72,9%) e 44 (91,7%) participantes, respectivamente, no GP e no GA. Os outros participantes, de ambos os grupos, eram negros. A maioria era do gênero feminino, 46 (95,8%) no GP e 47 (97,9%) no GA.

No período de tratamento, a variável adoção de orientações para dieta rica em fibras, ingestão de água e atividade física não foi estatisticamente significativa para a melhora global da constipação.

O número médio de evacuações no período pré-tratamento foi similar para os grupos de estudo, $0,40 \pm 0,28$ para o GP e $0,36 \pm 0,24$ para o GA, não sendo detectada diferença estatística significativa entre eles ($p=0,483$). Entretanto, no período de tratamento, foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,004$). O número médio de evacuações foi maior no GA ($0,89 \pm 0,39$) do que no GP, ($0,64 \pm 0,40$), conforme a tabela 1.

O mesmo ocorreu para a variável consistência média das fezes, no período pré-tratamento, que se apresentou similar nos grupos de estudo, não sendo detectada diferença estatística entre eles ($p=0,879$). Já no período de tratamento, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,0003$). O número médio de evacuações classificadas como tipo >2 foi maior no GA ($0,66 \pm 0,31$) do que no GP ($0,41 \pm 0,30$) conforme a tabela 2.

Tabela 1. Frequência média de evacuações por período e grupos

FME	Período pré-tratamento		Período de tratamento	
	GP n=41	GA n=43	GP n=41	GA n=43
Média (DP)	0,40 (0,28)	0,36 (0,24)	0,64 (0,40)	0,89 (0,39)
Mediana	0,3	0,3	0,5	0,8
Mínimo-máximo	0,1-1,3	0,1-1,5	0,2-1,6	0,1-2,0
Valor de p	0,483		0,004	

FME: frequência média de evacuações; GP: Grupo Placebo; GA: Grupo Ativo; DP: desvio padrão.

Tabela 2. Número de evacuações classificadas como tipo >2 por período e grupos

CMF	Período pré-tratamento		Período de tratamento	
	GP n=41	GA n=43	GP n=41	GA n=43
Média (DP)	0,21 (0,31)	0,20 (0,29)	0,41 (0,30)	0,66 (0,31)
Mediana	0,0	0,0	0,4	0,7
Mínimo-máximo	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0- 1,0
Valor de p	0,879		0,0003	

CMF: consistência média das fezes; GP: Grupo Placebo; GA: Grupo Ativo; DP: desvio padrão.

Quanto à melhora global da constipação, para a população ITTm, foi observada uma diferença estatística significativa entre os grupos de estudo. A proporção de participantes que apresentou melhora global da constipação foi de 65,1% no GA e 22% no GP ($p<0,0001$). A diferença entre o GA e GP foi de 43,1%, com IC95% associado de 21,9%-65,0%. O risco relativo indicou aumento da melhora global da constipação para o GA em relação ao GP de 2,966, com IC95% associado de 1,600-5,499, conforme a tabela 3.

Resultado semelhante observou-se na população PP, na qual foi detectada diferença estatística significativa entre os grupos. A diferença entre o GA e o GP foi de 35,2% com um IC95% associado de 12,9%-48,1%. RR indicou um aumento da melhora global da constipação para o GA em relação ao GP de 2,215, com um IC95% associado de 1,277-2,654, conforme a tabela 4.

Os resultados encontrados na população ITT para a melhora global da constipação também foram muito similares aos observados na população ITTm. Foi detectada diferença estatística significativa entre os grupos. A diferença entre o GA e GP, para a população, foi de 39,5%, com IC95% associado de 20,0%-59,5%. O risco relativo indicou um aumento da melhora global da constipação para o GA em relação ao GP de 3,111, com um IC95% associado de 1,648-5,874, conforme a tabela 5.

Tabela 3. Parâmetros primários de eficácia para população com intenção de tratar modificada (ITTm)

ITTm	GP (n=41) n (%)	GA (n=43) n (%)	X ² ; valor de p	RR (ativo/placebo); IC95%
FME	28 (68,3)	39 (90,7)	6,527; p=0,0106	1,328; 1,056-1,671
CMF	13 (31,7)	29 (67,4)	10,720; p=0,0011	2,127; 1,297-3,489
MGC	9 (22,0)	28 (65,1)	15,867; p=0,0001	2,966; 1,600-5,499

Diferença entre grupos: 65,1-22,0% = 43,1%; $p=0,0000$; IC95%: 21,9-65%.

GP: Grupo Placebo; GA: Grupo Ativo; RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%; FME: frequência média de evacuações; CMF: consistência média das fezes; MCG: melhora global da constipação.

Tabela 4. Parâmetros primários de eficácia para população per protocolo (PP)

PP	GP (n=38) n (%)	GA (n=39) n (%)	X ² ; valor de p	RR (ativo/placebo); IC95%
FME	26 (68,4)	35 (89,7)	5,316; p=0,0211	1,312; 1,031-1,669
CMF	15 (39,5)	26 (66,7)	5,717; p=0,0168	1,689; 1,075-2,654
MGC	11 (28,9)	25 (64,1)	9,555; p=0,0020	2,215; 1,277-2,654

Diferença entre os grupos (MGC): 64,1-28,9% = 35,2 - IC95% 12,9-48,1%.

Comparando-se os períodos de tratamento e de seguimento, verificou-se, para o GA, diferença estatisticamente significativa na frequência média de evacuações ($p=0,012$). A frequência média de evacuações foi maior no período de tratamento (0,89; desvio padrão - DP=0,39) do que no período de seguimento (0,70; DP=0,30). Para o GP, não foi verificada nenhuma diferença estatisticamente significativa ($p=0,655$) entre os dois períodos do estudo, conforme a tabela 6.

Com relação à consistência média das fezes, verificou-se diferença estatisticamente significativa ($p=0,043$) quando comparados os períodos de tratamento e de seguimento do GA. O número médio de evacuações classificadas de acordo com a escala de Bristol como tipo >2 foi maior no período de tratamento (0,66; DP=0,31) do que no de seguimento (0,50; DP=0,40). Para o GP, não foi verificada nenhuma diferença estatisticamente significativa ($p=0,493$) entre os dois períodos do estudo para essa variável, conforme a tabela 7.

Para as variáveis secundárias, verificou-se diferença estatística significativa na fase de tratamento, comparando-se o GA e o GP, em número de dias seguidos sem evacuar ($p=0,048$), proporção de evacuações com dor ($p=0,038$), proporção de evacuações com esforço ($p<0,0001$), proporção de evacuações com sensação de evacuação incompleta ($p=0,0009$), proporção de evacuações com sensação de bloqueio ($p=0,0001$) e proporção de evacuações com uso de manobras manuais para facilitar a defecação ($p=0,024$). Não foi observada diferença significativa

para a adesão às recomendações quanto à necessidade de uma dieta rica em fibras, ingestão adequada de água e exercícios físicos ($p=0,126$).

Quanto ao uso de medicamento de resgate durante o período de tratamento, foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo para a proporção de participantes que utilizou medicamento de resgate ($p=0,029$) e número de dias de uso ($p=0,006$). Para o GP, o uso de medicamento de resgate foi maior do que para o GA, para ambas as perspectivas, conforme tabela 8.

Ao final do período de tratamento, a avaliação quanto à melhora da constipação foi classificada como melhor ou muito melhor por 70,7% dos participantes do GP e 95,3% dos participantes do GA. Foi observada diferença estatisticamente significativa entre eles ($p=0,0015$), conforme a tabela 9.

Dos 48 participantes randomizados para o GA, 39 (81,3%) relataram algum evento adverso durante o período do estudo, totalizando 259 eventos. No GP, dos 48 randomizados, 41 (85,4%) relataram algum evento adverso, totalizando 335 eventos, conforme a tabela 10.

No GP, 31,3% (15/48) dos participantes relataram pelo menos um evento adverso considerado como relacionado ao medicamento na fase de tratamento. No GA, essa porcentagem foi de 47,9% (23/48). Em ambos os grupos, os eventos adversos mais frequentes relatados na fase de tratamento foram cefaleia, meteorismo e dor abdominal. As porcentagens foram, respectivamente, 35,4, 31,2 e 27,1% no GP e 33,3, 22,9 e 27,1% no GA.

Tabela 5. Parâmetros primários de eficácia para população intenção de tratar (ITT)

ITT	GP (n=48) n (%)	GA (n=48) n (%)	X ² ; valor de p	RR (ativo/placebo); IC95%
FME	28 (58,3)	39 (81,2)	5,978; p=0,0145	1,3929; 1,058-1,834
CMF	13 (27,1)	29 (60,4)	10,836; p=0,0010	2,231; 1,329-3,743
MGC	9 (18,8)	28 (58,3)	15,875; p<0,0001	3,111; 1,648-5,874

Diferença entre os grupos (MGC): 58,3 - 18,8% = 39,5 - IC95% 20-59,5%
GP: Grupo Placebo; GA: Grupo Ativo; RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%; FME: frequência média de evacuações; CMF: consistência média das fezes; MGC: melhora global da constipação.

Tabela 6. Frequência média de evacuações nos períodos de tratamento e seguimento

FME	GP (n=41)		GA (n=43)	
	Período de tratamento	Período de seguimento	Período de tratamento	Período de seguimento
Média (DP)	0,64 (0,40)	0,70 (0,40)	0,89 (0,39)	0,70 (0,30)
Mediana	0,5	0,6	0,8	0,7
Mínimo- máximo	0,2-1,6	0,2-2,3	0,1-2,0	0,2-1,3
Valor de p	0,655		0,012	

GP: Grupo Placebo; GA: Grupo Ativo; DP: desvio padrão.

Tabela 7. Número de evacuações classificadas como tipo >2 nos períodos de tratamento e seguimento

CMF	GP (n=41)		GA (n=43)	
	Período de tratamento	Período de seguimento	Período de tratamento	Período de seguimento
Média (DP)	0,41 (0,30)	0,50 (0,40)	0,66 (0,31)	0,50 (0,40)
Mediana	0,4	0,4	0,7	0,4
Mínimo- máximo	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Valor de p	0,493		0,043	

CMF: consistência média das fezes; GP: Grupo Placebo; GA: Grupo Ativo; DP: desvio padrão.

Tabela 8. Uso de medicamento de resgate no período de tratamento

Medicamento de resgate	Período de tratamento		Valor de p
	GP n=41	GA n=43	
Proporção de sujeitos de pesquisa que utilizaram, n (%)	26 (63,4%)	17 (39,5%)	0,029
Número de dias de uso			
Média (DP)	5,3 (6,0)	2,0 (4,4)	
Mediana	3	0	
Mínimo-máximo	0-19	0-20	0,006

GP: Grupo Placebo; GA: Grupo Ativo; DP: desvio padrão.

Tabela 9. Melhora da constipação segundo a avaliação do sujeito de pesquisa no período de tratamento

Melhora da constipação – avaliação do sujeito de pesquisa	Período de tratamento	
	GP n=41 n (%)	GA n=43 n (%)
Muito melhor	10 (24,4)	24 (55,8)
Melhor	19 (46,3)	17 (39,5)
Inalterado	12 (29,3)	2 (4,7)
Pior	0	0
Muito pior	0	0
Valor de p	0,0015	

GP: Grupo Placebo; GA: Grupo Ativo.

Tabela 10. Número de eventos adversos relatados pela população intencional de tratar

	GP		GA	
	n/N	%	n/N	%
Sujeitos de pesquisa com EA				
Pré-inclusão	34/48	70,8	30/48	62,5
Tratamento	35/48	72,9	33/48	68,8
Seguimento	19/38	50,0	14/40	35,0
Qualquer período	41/48	85,4	39/48	81,3
Número de EA relatados				
Pré-inclusão	78/335	23,3	80/259	30,9
Tratamento	159/335	47,5	136/259	52,5
Seguimento	98/335	29,2	43/259	16,6
Qualquer período	335	100	259	100

GP: Grupo Placebo; GA: Grupo Ativo; n/N: número de pacientes com evento adverso dentro do número total de pacientes selecionados; EA: evento adverso.

Em meio aos eventos adversos relatados, nenhum evento adverso grave foi referido, tanto no GP quanto no GA, como também não houve overdose de fármaco. Todos os eventos adversos relatados, em ambos os grupos, foram considerados pelos participantes como recuperados.

DISCUSSÃO

Os laxantes estimulantes são utilizados há décadas, entretanto seu uso tem sido prejudicado por alguns mitos e equívocos, quanto à segurança e à tolerabilidade⁽¹²⁾. O uso de laxantes estimulantes foi desencorajado no passado, pelo fato de alguns estudos evidenciarem que o uso por um período longo poderia causar complicações, como neuropatia mioentérica, levando ao cólon catártico e também à melanose colônica^(12,18).

O cólon catártico é uma alteração anatômica e fisiológica, que pode ocorrer nos cólons com uso crônico e abusivo de laxativos estimulantes⁽¹⁸⁾. Exames radiológicos demonstram o cólon com atonia e dilatação⁽¹⁸⁾. Os resultados de um estudo retrospectivo em pacientes que utilizaram laxantes estimulantes,

derivados do difenilmetano ou da antraquinona, cronicamente (mais de três vezes por semana durante 1 ano ou mais) não apresentaram diferença estatística quanto à dilatação do cólon, quando comparados com o grupo placebo, mas apresentaram diferença significativa com relação à perda de haustrações, que foi observada em 28% dos usuários de laxativos estimulantes contra nenhum paciente no grupo placebo⁽²⁰⁾.

A melanose colônica se caracteriza pela pigmentação escura da mucosa intestinal e, ao exame microscópico, observa-se acúmulo de lipofuscina nos macrófagos localizados logo abaixo da mucosa⁽¹²⁾. A melanose colônica pode ser causada por outros fatores e por outras classes de laxativos, além dos derivados da antraquinona⁽¹⁸⁾. Estudos demonstraram o surgimento de melanose colônica em pacientes que utilizaram laxantes derivados da antraquinona por 4 a 12 meses, entretanto essa alteração desapareceu após 6 a 11 meses após a interrupção da medicação⁽¹⁸⁾.

O uso crônico e abusivo dos laxantes estimulantes pode desencadear o aparecimento de complicações, conforme descrito anteriormente, entretanto essas alterações geralmente são reversíveis após a suspensão da medicação.

A *senna* apresenta como mecanismos de ação o efeito na motilidade do intestino grosso pelo estímulo das contrações peristálticas e a inibição de contrações locais, resultando em um trânsito acelerado do cólon, e, assim, reduzindo a absorção de fluídos e a influência na secreção de fluídos e eletrólitos pelo cólon⁽¹⁸⁾. Devido ao trânsito acelerado e ao curto tempo de contato do fitoterápico no cólon, há uma redução de líquidos e eletrólitos por meio do intestino grosso, com aumento do volume e da pressão do conteúdo intestinal. Isso irá estimular a motilidade do cólon, resultando em contrações propulsivas. Além disso, existe um estímulo da secreção de cloreto ativo, o que aumenta o conteúdo de água e de eletrólitos no intestino.

Estudos sistemáticos, identificando a farmacocinética da *senna*, ainda não se encontram disponíveis na literatura. Entretanto, é suposto que a mesma é absorvida na parte superior intestinal^(18,21,22). O tempo de ação da *senna* é de 8 a 10 horas⁽¹⁵⁾, devido ao tempo requerido para o transporte ao cólon e para a metabolização do fitoterápico em compostos ativos.

No presente estudo observamos que, para os parâmetros de eficácia primária, frequência média de evacuações e consistência média das fezes, o GA apresentou melhor desempenho do que o GP. A proporção de participantes que apresentou melhora global da constipação foi superior no GA.

Quanto à maioria dos objetivos secundários de eficácia, como número de dias seguidos sem evacuação, proporção de evacuações com dor, com esforço, com sensação de evacuação incompleta, com fezes bloqueadas e com uso de manobras manuais para facilitar a defecação, o GA apresentou melhor desempenho do que o GP. De acordo com a avaliação dos participantes sobre a melhora da constipação, o GA apresentou melhor desempenho do que o GP.

O produto placebo continha em seus ingredientes excipientes com propriedades laxativas, como tamarindo, sorbitol, amêixa descaroçada e outros. Assim, era esperada alguma ação laxativa também com o produto placebo. Todavia, o GA mostrou-se superior ao GP em termos de eficácia ao incluir os ativos *Senna alexandrina Miller* e *Cassia fistula*.

Observou-se, no estudo, que a adoção das orientações para dieta rica em fibras, prática de exercícios físicos e maior ingestão hídrica, bem como o uso do fármaco de resgate, não interferiram significativamente nos resultados entre os grupos analisados.

Portanto, a melhora global da constipação não foi correlacionada com a adoção das medidas gerais e do uso do fármaco de resgate nos diversos subgrupos analisados. Entretanto, quando utilizada a regressão logística, o uso de fármaco de resgate foi considerado estatisticamente significativo como preditor da melhora global da constipação (4,6308; $p=0,0314$), sendo que, aumentando em 1 dia o uso de fármaco de resgate, espera-se cerca de 16% de redução na chance de melhora global da constipação.

CONCLUSÃO

A constipação intestinal é um sintoma muito frequente e que afeta a Qualidade de Vida dos indivíduos, além de estar associada a custos substanciais ao sistema de saúde.

Atualmente, há um grande número de medicações que podem ser utilizadas nos casos de constipação intestinal em associação à mudança de hábitos de vida. Entre os ativos fitoterápicos, destaca-se a *Senna alexandrina* Miller e a *Cassia fistula* como plantas de eficácia clínica no tratamento da constipação intestinal crônica funcional.

O produto Naturetti® geleia sem açúcar apresentou um comportamento seguro e eficaz no presente estudo clínico quando comparado ao Grupo Placebo, sendo uma alternativa para tratamento da constipação intestinal crônica funcional.

AGRADECIMENTOS

O presente artigo, fruto do estudo clínico conduzido pelo Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho Ltda., foi patrocinado e supervisionado pela Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., responsável pelo apoio financeiro que viabilizou a investigação.

REFERÊNCIAS

1. World Gastroenterology Organization. Global Guardian of Digestive Health. Serving the World. WGO Practice Guidelines. Constipation- update with cascades [Internet]. Wilwaukee, WI: WGO; 2013. [cited 2012 Dec 21]. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/constipation.html>
2. Lacy BE, Levenick JM, Crowell M. Chronic constipation: new diagnostic and treatment approaches. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(4):233-47.
3. Locke GR 3rd, Pemberton JH, Phillips SF. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1761-6.
4. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1480-91.
5. Pampati V, Fogel R. Treatment options for primary constipation. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2004;7(3):225-33.
6. Bosshard W, Dreher R, Schnegg JF, Bula CJ. The treatment of chronic constipation in elderly people: an update. *Drugs Aging*. 2004;21(14):911-30.
7. Rao SS, Go JT. Update on the management of constipation in the elderly: new treatment options. *Clin Interv Aging*. 2010;5:163-71.
8. Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, Mueller-Lissner S, Helfrich I, Schuijt C, et al. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(2):227-36.
9. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1360-8. Comment in: *N Engl J Med*. 2004 Mar 18; 350(12):1259-60; author reply 1259-60.
10. Locke GR 3rd, Pemberton JH, Phillips SF. AGA technical review on constipation. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology*. 2000;119(6):1766-78.
11. Leung L, Riutta T, Kotecha J, Rosser W. Chronic constipation: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med*. 2011;24(4):436-51.
12. Brenner DM. Stimulant laxatives for the treatment of chronic constipation: is it time to change the paradigm? *Gastroenterology*. 2012;142(2):402-4. Comment on: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(7):577-83.
13. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377-90.
14. Gray JR. What is chronic constipation? Definition and diagnosis. *Can J Gastroenterol*. 2011;25 Suppl B:7B-10B.
15. Godding EW. Laxatives and the special role of senna. *Pharmacology*. 1988; 36Suppl 1:230-6.
16. Wald A. Appropriate use of laxatives in the management of constipation. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9(5):410-4
17. Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):718-27.
18. van Gorkom BA, de Vries EG, Karrenbeld A, Kleibeuker JH. Review article: anthranoid laxatives and their potential carcinogenic effects. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(4):443-52.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa n. 5 de 11 de dezembro de 2008. Determina a publicação da "Lista de Medicamentos fitoterápicos de registro simplificado". Brasília: ANVISA; 2008. [citado 2013 Out 16]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/IN_N_5_2008_anvisa.pdf
20. Joo JS, Ehrenpreis ED, Gonzalez L, Kaye M, Breno S, Wexner SD, et al. Alterations in colonic anatomy induced by chronic stimulant laxatives: the cathartic colon revisited. *J Clin Gastroenterol*. 1998; 26(4):283-6.
21. Ulbricht C, Conquer J, Costa D, Hamilton W, Higdon ER, Isaac R, et al. An evidence-based systematic review of senna (*Cassia senna*) by the Natural Standard Research Collaboration. *J Diet Suppl*. 2011;8(2):189-238.
22. Morales MA, Hernández D, Bustamante S, Bachiller I, Rojas A. Is senna laxative use associated to cathartic colon, genotoxicity, or carcinogenicity? *J Toxicol*. 2009;2009:287247.