

MONOGRAFIA





AMITIZA* (LUBIPROSTONA)

**SELETIVIDADE E CONTROLE DOS SINTOMAS NOS
TRATAMENTOS DA CONSTIPAÇÃO IDIOPÁTICA
CRÔNICA, DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL
COM CONSTIPAÇÃO E DA CONSTIPAÇÃO INDUZIDA
POR OPIOIDES**

Amitiza* (lubiproston) é o primeiro secretagogo aprovado no Brasil para os tratamentos da constipação idiopática crônica (CIC), da síndrome do intestino irritável com constipação (SII-C) e da constipação induzida por opioides (CIO), sendo disponibilizado em duas dosagens: Amitiza* (lubiproston) 24 mcg para os tratamentos da CIC e da CIO e 8 mcg na SII-C, com a posologia de duas tomadas ao dia por via oral, juntamente com alimento e água^{1,2}. Amitiza* (lubiproston) apresenta mecanismo de ação que se difere dos de todos os outros medicamentos aprovados no Brasil indicados para o tratamento dessas doenças³.

O **Quadro 1** resume as principais abordagens terapêuticas e seus graus de evidência no tratamento da CIC⁴:

Quadro 1: Principais medicamentos utilizados para o tratamento da CIC e seus graus de recomendação, bem como qualidade de evidência.

| MEDICAÇÃO | AFIRMATIVAS | GRAU DE RECOMENDAÇÃO | QUALIDADE DA EVIDÊNCIA |
|--------------|---|----------------------|------------------------|
| Fibras | Suplementos de fibras aumentam a frequência evacuatória | Alto | Baixa |
| Osmóticos | Evidência científica alta para o PEG* e moderada para a lactulose | Alto | Alta/Moderada |
| Estimulantes | Picossulfato de sódio e bisacodil são laxantes eficazes | Alto | Moderada |
| Secretagogos | Lubripostona e linacotida** são eficazes para o tratamento da CIC | Alto | Alta |

Adaptado de: Ford AC, *et al.* Am J Gastroenterol; 2014⁴ - *PEG: polietileno glicol

** a linaclotida não é um secretagogo disponível no Brasil, até o momento.

De acordo com a Organização Mundial de Gastroenterologia (OMG), a primeira linha de tratamento da CIC deve ser a não medicamentosa, constituída basicamente de modificação da dieta, acrescentando-se alimentos ricos em fibras ou agentes formadores de bolo fecal, além de líquidos, prática de atividades físicas e interrupção de drogas constipantes, quando possível⁵. Na persistência dos sintomas, deve-se iniciar o tratamento medicamentoso, optando-se, inicialmente por secretagogos (ativadores de canal de cloro, como lubiprostona/Amitiza[®]) ou laxantes osmóticos, como sugere a Figura 1, que ilustra o algoritmo de tratamento indicado pela OMG⁵.

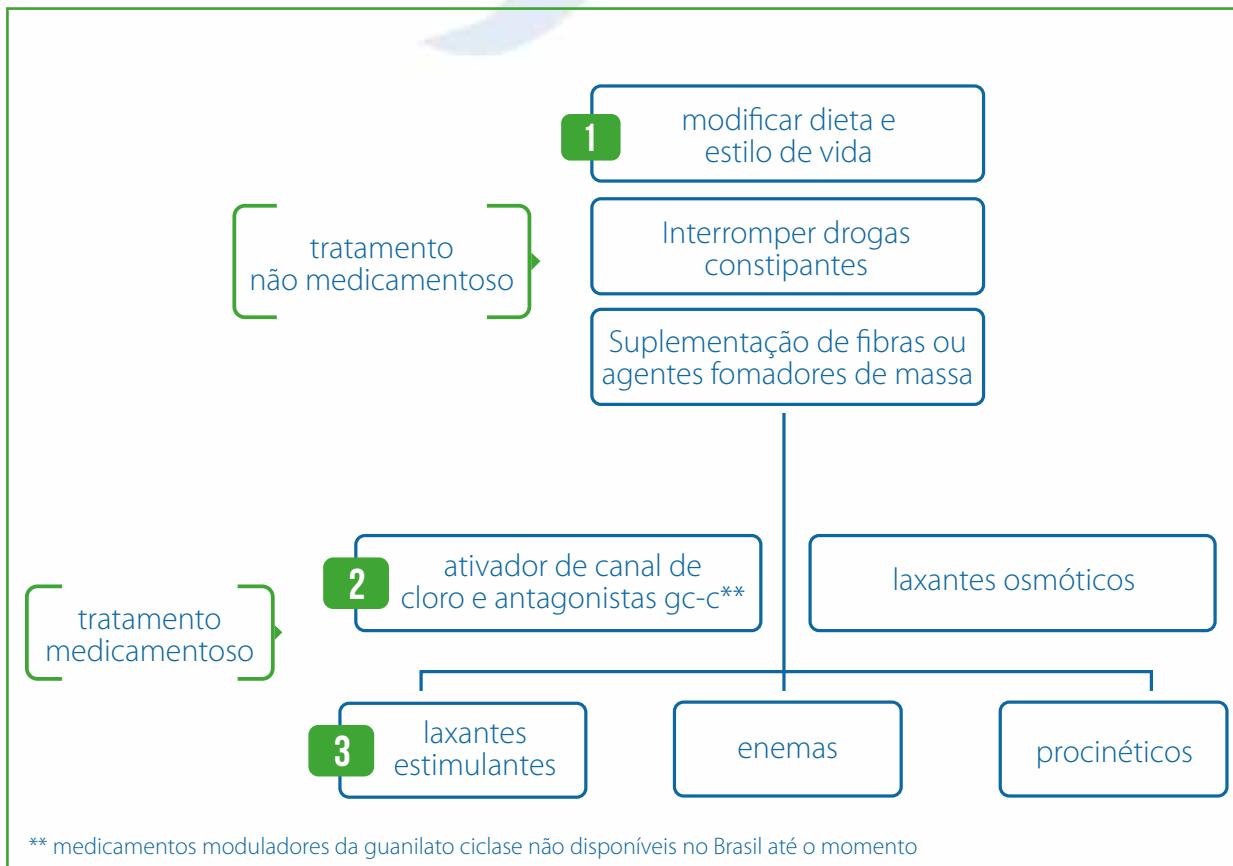


Figura 1: Algoritmo de tratamento da constipação idiopática crônica de acordo com a OMS. Adaptado de: Lindberg G, *et al.* J Clin Gastro; 2011⁵.

De acordo com a OMG, para o início do tratamento medicamentoso da CIC deve-se optar entre⁵:

LAXANTES OSMÓTICOS:

Sais inorgânicos (compostos de magnésio ou de sódio) e álcoois ou açúcares orgânicos (lactulose, polietilenoglicol, macrogol, lactitol). Tais substâncias exercem efeito osmótico, atraindo água para a luz intestinal. Ao aumentar a concentração de água no cólon, os osmóticos lubrificam e amolecem as fezes, facilitando a evacuação. A dose a ser empregada é variável, devendo ser tateada de acordo com a resposta clínica. As principais limitações dos laxantes osmóticos são a perda de efetividade no alívio dos sintomas da constipação e as reações adversas associadas ao seu uso, como distúrbios hidroeletrólíticos, desconforto e distensão abdominal, além de flatulência⁵.

ATIVADORES DE CANAIS DE CLORO:

Essa classe de medicamentos tem como alvo a ativação dos canais de cloro 2 (CIC-2) presentes na membrana apical das células epiteliais intestinais³. Amitiza* (lubiproston) é o primeiro secretagogo aprovado no Brasil e tem provavelmente ação seletiva aos canais de cloro². Esse fármaco é classificado como uma prostona, um ácido graxo bicíclico derivado de um metabólito da prostaglandina E1. Quando ingerido por via oral, apresenta metabolismo praticamente todo realizado ao nível da luz intestinal, sendo muito pouco absorvido e, conseqüentemente, interagindo pouco com a via do citocromo P450, portanto com uma baixa probabilidade de interação medicamentosa^{3,6}.

A AÇÃO DE AMITIZA* (LUBIPROSTONA)

Sua ação é basicamente local, atuando sobre os chamados canais de cloro⁶. Embora existam nove tipos de canais de cloro documentados na literatura, esse medicamento atua aparentemente sobre um tipo específico, o canal de cloro 2 (CIC-2), presente tanto no intestino delgado como no cólon. Com a ativação desses canais, ocorre um efluxo de Cl^- para a luz intestinal. Para manter o equilíbrio eletrolítico, há, também, a saída de Na^+ , agora através da via paracelular. Tal fenômeno promove a secreção de água também pela via paracelular, que diminui a consistência das fezes e, ao distender a alça, provoca o aumento da motilidade intestinal a partir do estímulo de mecanorreceptores locais (Figura 2)³.

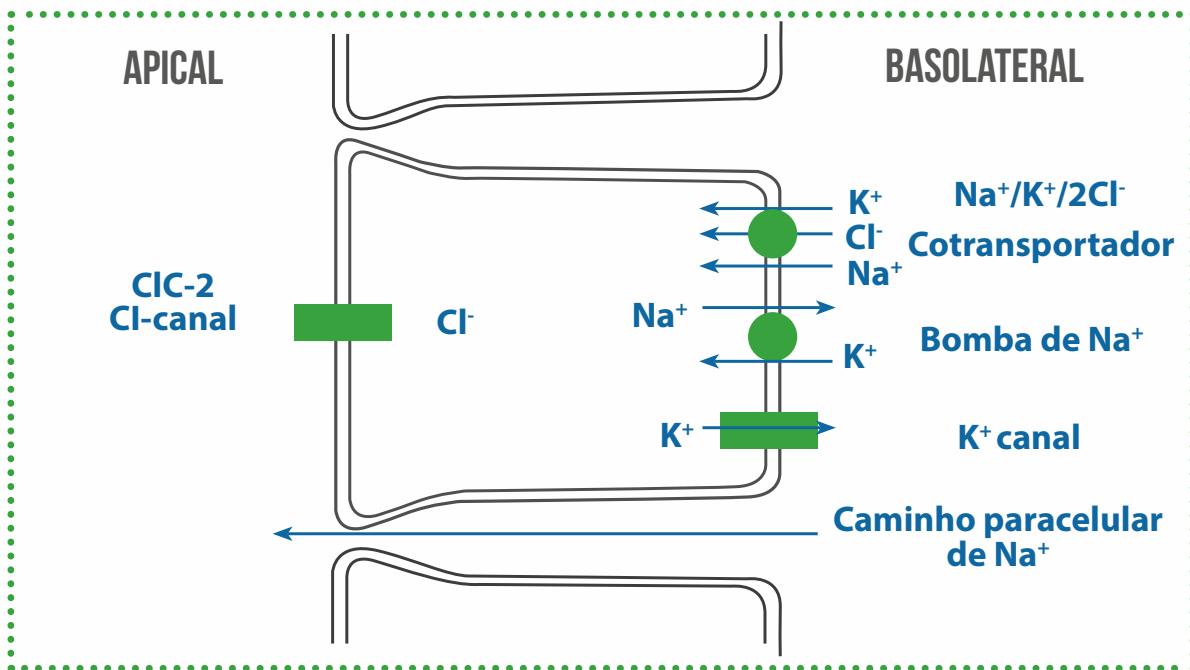


Figura 2: Canais de cloro tipo 2 ativados pela lubiproston, promovendo secreções de cloro e, posteriormente, de sódio, atraindo água para a luz intestinal. Adaptada de: Lacy BE, et al. J Clin Gastroenterol; 2007³.

A segurança de Amitiza* (lubiproston) em todas as suas indicações foi comprovada a partir de estudos clínicos duplos-cegos, randomizados, multicêntricos e controlados por placebo, e será discutida dentro de cada patologia, a seguir. No geral, Amitiza* (lubiproston) demonstrou ótimo perfil de segurança em curto e longo prazos, incluindo também pacientes acima de 65 anos. Além disso, os estudos clínicos evidenciaram que não houve mudanças significativas nas concentrações séricas dos eletrólitos. Ressalta-se, também, que Amitiza* (lubiproston) não apresentou reações adversas cardíacas relevantes⁷⁻⁹.

Dos efeitos adversos observados, a náusea foi o mais comum. As consequências indesejadas variaram conforme indicação de dose e gravidade da doença. Um estudo realizado com objetivo de entender melhor tais resultados demonstrou que a náusea é mais frequente em pacientes com CIC do que naqueles com CIO ou SII-C¹⁰. Além disso, a maioria dos relatos de náusea durante o tratamento com Amitiza* (lubiproston) foram incidências únicas e de gravidade leve à moderada. A administração do medicamento com alimento e água, como preconizado em bula, demonstrou ser uma importante estratégia no manuseio dos episódios de náusea^{8,10}. Ademais, testes *in vitro* concluíram que Amitiza* (lubiproston) não é metabolizado pelo citocromo CYP 450, indicando, muito provavelmente, a não interação medicamentosa com medicamentos como warfarina, clopidogrel, diazepam, fenitoína e outros que sejam metabolizados por essa importante via^{1,3}.

Discutiremos, agora, as três indicações para o uso de Amitiza* (lubiproston) (CIC, SII-C, CIO), bem como os resultados obtidos pelos estudos pivotais realizados com populações em cada uma dessas doenças¹.

CONSTIPAÇÃO IDIOPÁTICA CRÔNICA (CIC)

Constipação é uma das queixas intestinais mais frequentes em todo o mundo, sendo o motivo principal de milhares de consultas nos ambulatórios de atenção primária e de especialidades a cada ano, implicando gastos sociais e sanitários de grandes repercussões¹¹. É mais comum em mulheres (2:1), em populações de menor condição socioeconômica e sua prevalência aumenta com a idade, sobretudo após os 65 anos, provavelmente devido à inatividade física, à baixa ingestão de líquidos, à perda da mobilidade, à fraqueza das musculaturas abdominal e pélvica e ao uso frequente de medicamentos¹¹⁻¹³.

Tem sido muito difícil determinar a exata prevalência e a incidência da constipação intestinal. Fatores socioculturais, etiologia complexa e diferenças na metodologia das pesquisas dificultam a sua melhor caracterização epidemiológica¹¹⁻¹³. No Brasil, os dados são escassos, não sendo conhecidas a exata prevalência da constipação intestinal e a real dimensão do problema no nosso meio. Um aspecto de grande relevância é o impacto negativo que a constipação pode determinar na qualidade de vida dos pacientes, em decorrência da presença frequente e por períodos prolongados de sintomas capazes de alterar o bem-estar físico, mental e social^{11,14}.

A constipação intestinal é classificada em primária (idiopática) ou secundária (orgânica) e, nesse caso, também pode estar associada ao uso de medicamentos, a doenças intestinais, endócrinas, metabólicas, neurológicas, dentre outras, como mostra a Figura 3¹⁵.

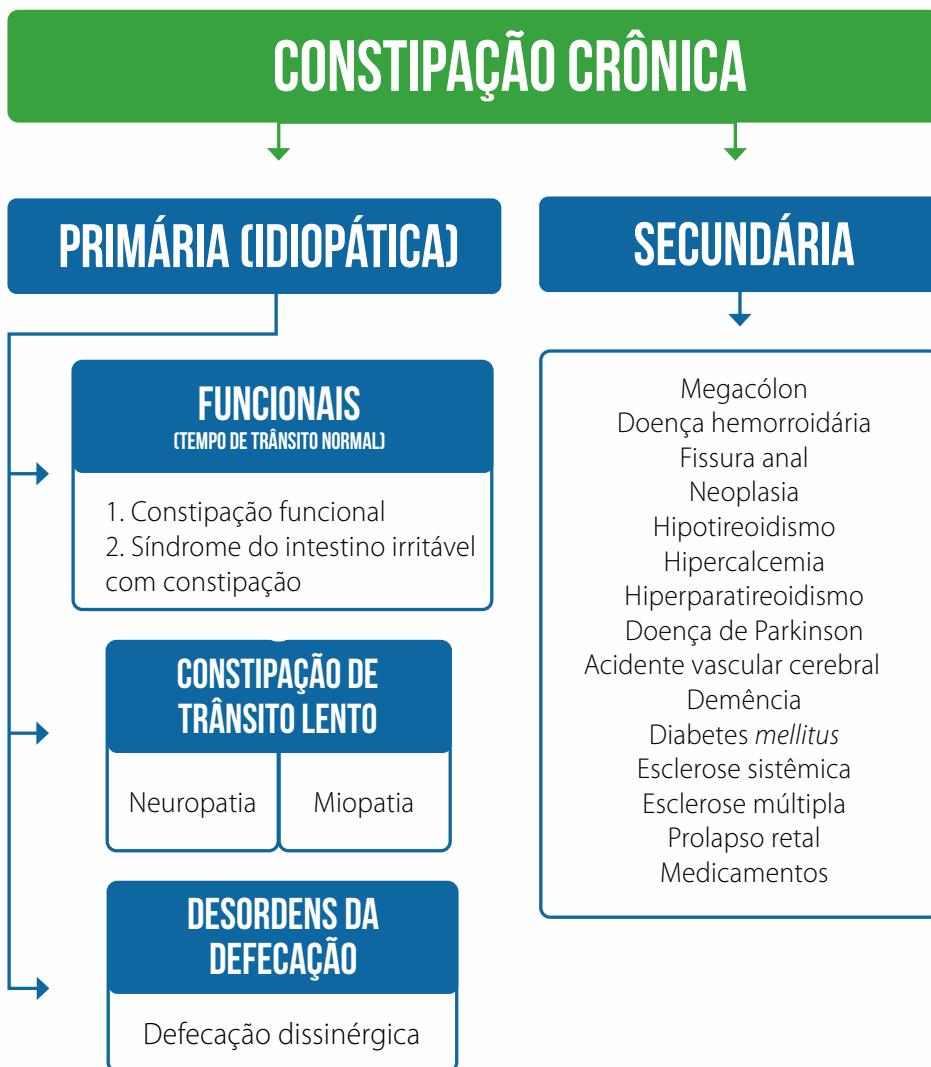


Figura 3: Classificação da constipação intestinal crônica: primária (idiopática) e secundária. Adaptada de: Sharma A, *et al.* Handb Exp Pharmacol; 2017¹⁵.



A CIC pode ser definida pela presença de fezes excessivamente escassas, ressecadas, fragmentadas e irregulares, estabelecendo-se um número de evacuações inferior a uma em cada 72 horas, sem evidências de causas secundárias que possam justificar os sintomas^{13,15}.

Os critérios clínicos mais recentes e mais utilizados para o seu diagnóstico são os propostos pelo Consenso de Roma IV, descritos no quadro da página seguinte. De acordo com esse consenso, os sintomas devem estar presentes há pelo menos três meses e terem iniciado há no mínimo seis meses antes do diagnóstico, denotando um quadro crônico e recorrente¹⁶.

Quadro 2: Diagnóstico de constipação intestinal de acordo com os critérios estabelecidos pelo consenso de Roma IV.

1. PRESENÇA DE PELO MENOS DOIS DOS SEGUINTE SINTOMAS:

- (a)** esforço para defecar em pelo menos 25% das evacuações;
- (b)** fezes endurecidas ou em cíbalos em pelo menos 25% das evacuações;
- (c)** sensação de evacuação incompleta em pelo menos 25% das evacuações;
- (d)** sensação de obstrução ou bloqueio anorretal em pelo menos 25% das evacuações;
- (e)** necessidade de manobras para facilitar as evacuações em pelo menos 25% das evacuações (manobras digitais e ajuda da musculatura pélvica, por exemplo);
- (f)** menos do que três evacuações por semana.

2. FEZES AMOLECIDAS RARAMENTE OCORREM SEM O USO DE LAXATIVOS.

3. CRITÉRIOS INSUFICIENTES PARA O DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL COM CONSTIPAÇÃO (PRESENÇA DE DOR ABDOMINAL FAVORECE O DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME).

Os sintomas devem estar presentes há três meses e terem iniciado há pelo menos seis meses.

Adaptado de: Lacy BE *et al.* Gastroenterology; 2016¹⁶.



Como esses critérios baseiam-se exclusivamente em dados clínicos, a anamnese detalhada é fundamental para o diagnóstico, devendo-se avaliar o tempo de evolução da doença, o aspecto das fezes, a frequência evacuatória, a dor abdominal, as doenças associadas e as medicações em uso, sobretudo a automedicação¹⁶. Vários autores recomendam a utilização rotineira da escala de Bristol, apresentada na Figura 4¹⁷, que é uma ferramenta validada para descrever as diferentes formas e consistências das fezes, constituindo uma maneira simples de identificar os pacientes que apresentam fezes ressecadas ou em cíbalos (tipos 1 e 2), tipicamente descritas pelos portadores de constipação idiopática crônica^{11-13,15,16}.

| | | |
|--------|---|---|
| TIPO 1 |  | <p>Fezes “em bolinha”, duras e separadas. É preciso fazer força para as fezes passarem.</p> |
| TIPO 2 |  | <p>Fezes moldadas, mas duras e com bolas agrupadas que podem se soltar. É preciso fazer força para as fezes passarem.</p> |
| TIPO 3 |  | <p>Fezes moldadas, em forma de salsicha e com algumas rachaduras na superfície.</p> |
| TIPO 4 |  | <p>Fezes moldadas, compridas, em forma de salsicha e com superfície lisa. Fáceis de evacuar.</p> |
| TIPO 5 |  | <p>Fezes não moldadas, em pedaços e moles. Fáceis de evacuar.</p> |
| TIPO 6 |  | <p>Fezes pastosas ou semilíquidas, com alguns pedaços moles misturados.</p> |
| TIPO 7 |  | <p>Fezes líquidas, sem pedaços sólidos.</p> |

Figura 4: Escala de Bristol para avaliação da forma das fezes. Adaptada de: Lewis SJ, *et al.* Scand J Gastroenterol; 1997¹⁷.



Do ponto de vista fisiopatológico, a CIC pode ser classificada em três subtipos de acordo com o tempo de trânsito colônico^{13,16}:

- a)** constipação com tempo de trânsito normal (funcional);
- b)** constipação com tempo de trânsito lento (inércia colônica) e;
- c)** desordens da defecação (defecação dissinérgica), como mostra a Figura 3¹⁵.

Diversos estudos avaliando o tempo de trânsito colônico em pacientes constipados observaram que ele é normal em cerca de 60 a 65% dos casos e lentificado em 10 a 12%^{4,16,18}. Aproximadamente 25 a 30% dos pacientes apresentam distúrbios da defecação, sendo que um pequeno percentual deles pode apresentar uma combinação dessas alterações (tempo de trânsito lento e distúrbio defecatório)¹⁸.

AMITIZA* (LUBIPROSTONA) NA CONSTIPAÇÃO IDIOPÁTICA CRÔNICA

A fim de entender os resultados da lubiproston (Amitiza*) 24 mcg duas vezes ao dia no tratamento da constipação idiopática crônica, foram conduzidos dois estudos cujos desenhos estão descritos na tabela abaixo^{19,20}:

Quadro 3: Estudos pivotais de fase III para CIC^{12,13}.

| DESCRIÇÃO | ESTUDO 1: SC-131 PIVOTAL DE FASE 3 | ESTUDO 2: SC-232 PIVOTAL DE FASE 3 |
|--|--|---|
| Número de indivíduos incluídos | 242 | 237 |
| Desenho e tipo de controle | Grupo paralelo, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo | |
| Estudo e dose do medicamento de controle, via e regime | Lubiproston oral: 24 mcg duas vezes ao dia Placebo oral duas vezes ao dia | |
| Desfecho primário | Número de movimentos intestinais espontâneos durante a primeira semana de tratamento | |
| Duração | 4 semanas (duplo-cego) | |

Em ambos os estudos pivotais notou-se que os pacientes tratados com lubiprostona tiveram maior frequência de movimentos intestinais espontâneos (MIEs) durante a semana 1 do que aqueles que receberam placebo. Esse resultado persistiu durante as demais semanas nos dois estudos^{19,20}: No estudo SC-131, durante a semana 1, os pacientes tratados com lubiprostona relataram um número significativamente maior de MIEs em comparação com aqueles tratados com placebo, (5,69 vs. 3,46, $p=0,0001$), com o maior efeito de lubiprostona também observado em todas as semanas subsequentes do estudo¹⁹.

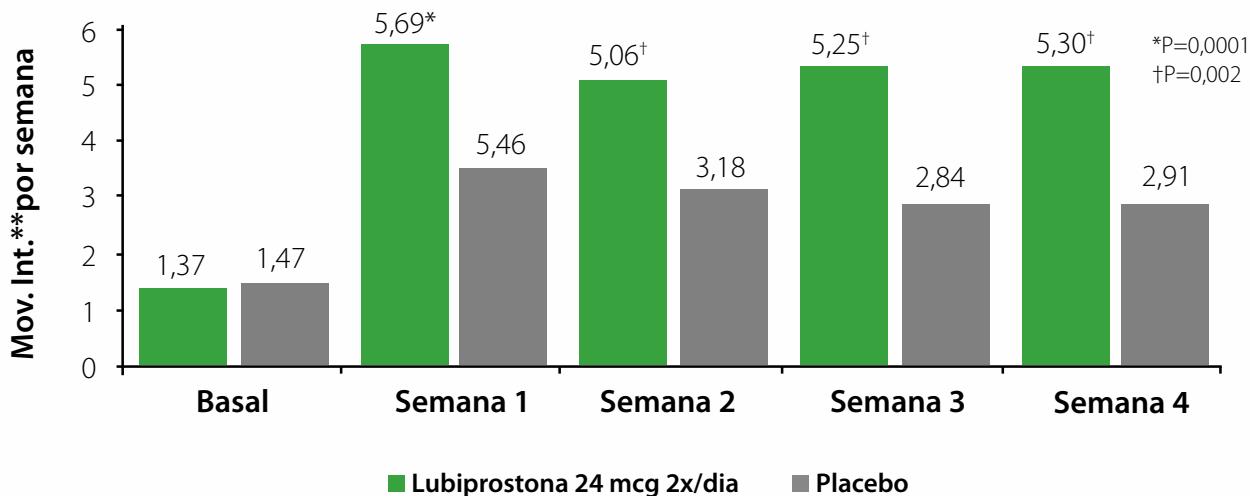


Figura 5: Frequência de movimentos intestinais espontâneos (MIEs) semanalmente durante o tratamento com lubiprostone vs. placebo. Frequência de MIÉs no período basal e nas semanas de 1 a 4 com lubiprostone 24 mcg duas vezes ao dia ou placebo (população intenção de tratar com a última observação realizada) no estudo SC-131. Adaptada de: Johanson JF, *et al.* Am J Gastroenterol; 2008¹⁹.

Em ambos os estudos pivotais, com foco específico na semana 4, os pacientes tratados com lubiprostona relataram um número significativamente maior de MIEs em comparação com os tratados com placebo (5,3 contra 2,9 no SC-131) e (5,4 versus 3,5 no SC-232), respectivamente^{19,20}.

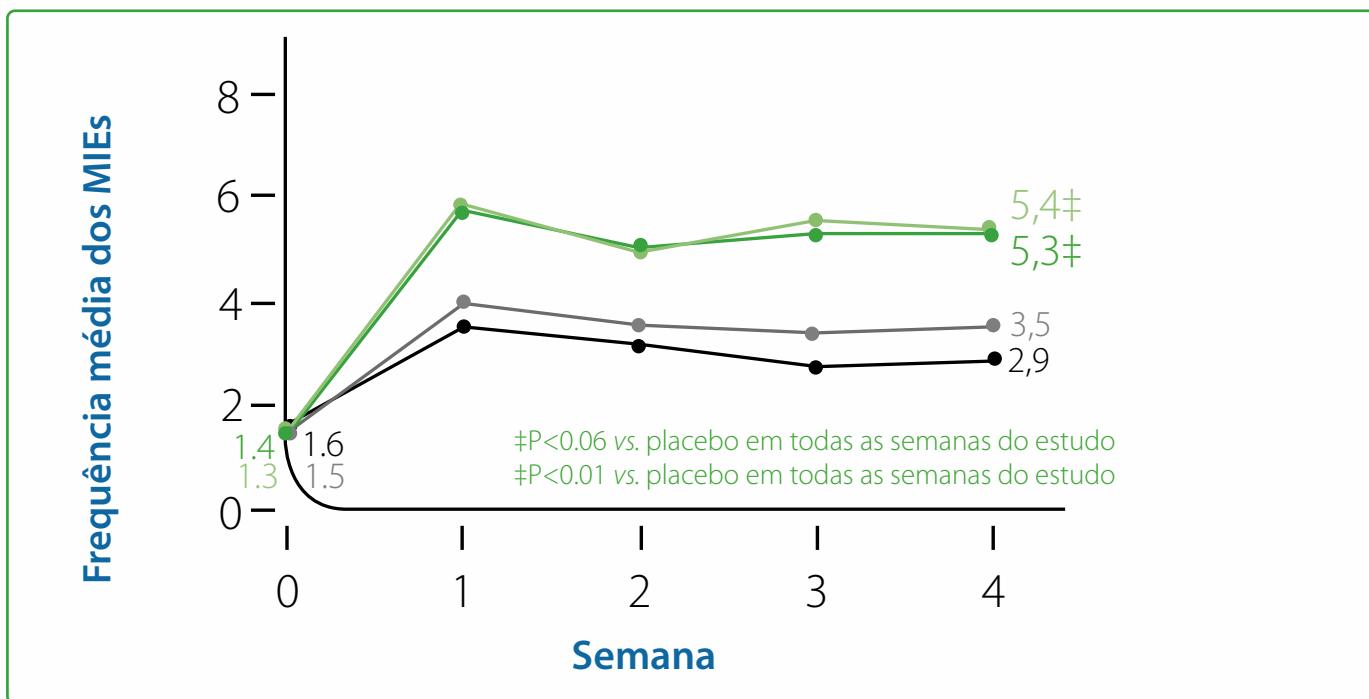
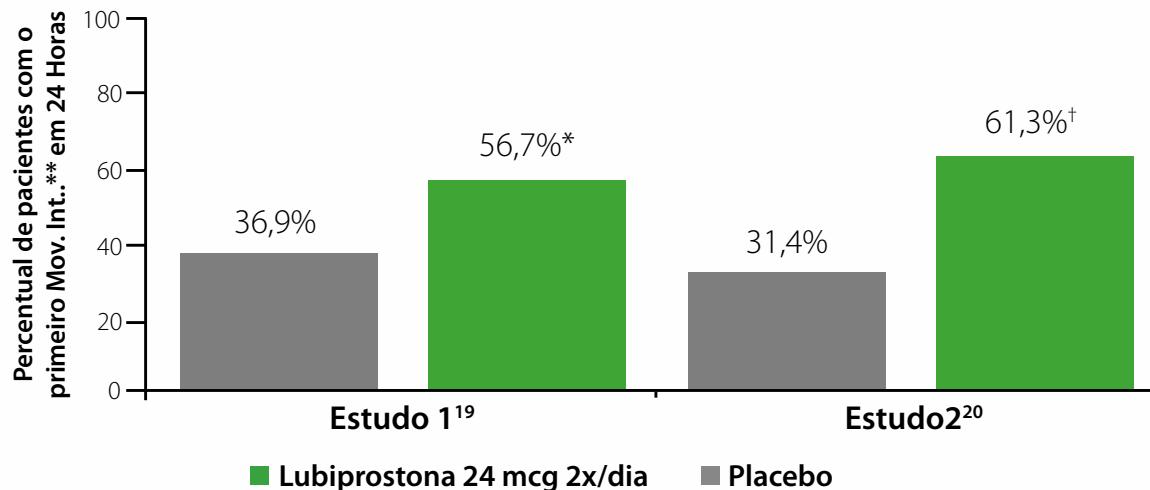


Figura 6: Resultados de dois estudos pivotais multicêntricos, controlados, randomizados. Adaptada de Johanson JF, *et al.* Am J Gastroenterol; 2008¹⁹ e de Barish CF, *et al.* Dig Dis Sci; 2010²⁰

Quanto aos desfechos secundários, nos dois estudos foi demonstrado aumento no percentual de pacientes que apresentaram MIEs nas primeiras 24 horas após a administração de lubiprostona

quando comparados aos que fizeram uso do placebo^{19,20}. Além disso, quando examinadas as MIEs nas primeiras 48 horas, os resultados chegam a 80% de resposta, demonstrando extrema rapidez no início de ação.



†P=0,0024 †P<0,0001

**Mov. Int. (Movimento intestinal espontâneo)

CIC (Constipação idiopática crônica)

Figura 7: Número de pacientes apresentando MIEs nas primeiras 24 horas após o tratamento com lubiproston vs. placebo. Adaptada de Johanson JF, *et al. Am J Gastroenterol*; 2008¹⁹ e de Barish CF, *et al. Dig Dis Sci*; 2010²⁰

Nesses dois estudos, os pacientes tratados com lubiproston apresentaram melhora significativa dos sintomas intestinais (distensão e desconforto abdominal, consistência das fezes, esforço evacuatório e gravidade da constipação), quando comparados ao grupo placebo^{19,20}.

Os resultados foram consistentes na análise da subpopulação de pacientes de acordo com sexo, raça e idade ≥ 65 anos^{12,13}. Um trabalho prospectivo, multicêntrico e aberto foi realizado para avaliar os resultados dos estudos de segurança e eficácia em longo prazo, sendo demonstrado que a lubiproston é eficaz e geralmente bem tolerada por pacientes com CIC, e a maioria das reações adversas relatadas foi de intensidade leve à moderada⁷. Foi observada uma redução da dose do medicamento em 17% dos pacientes, resultando em uma dosagem média no período de acompanhamento de aproximadamente 1,7 cápsulas (cerca de 40,8 mcg) por dia⁷. A lubiproston reduziu significativamente a gravidade da constipação, a distensão e o desconforto abdominal ao longo de 48 semanas, comparando-se com os dados iniciais⁷.

Os eventos adversos mais comuns foram náusea, diarreia, cefaleia, distensão e dor abdominal. Das 16 reações indesejáveis graves relatadas, apenas uma foi considerada possivelmente relacionada ao tratamento⁷.

Considerando todos os estudos pivotais sobre a lubiproston na CIC, conclui-se que esse medicamento é seguro e geralmente muito bem tolerado, apresentando resultados positivos já nas primeiras 24 horas e com eficácia consistentemente mantida ao longo de 48 semanas em pacientes adultos^{7,19,20}.

SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL COM CONSTIPAÇÃO (SII-C)

A SII é uma doença funcional do trato digestivo caracterizada fundamentalmente pelas presenças de dor abdominal - associada à alteração do hábito intestinal - diarreia, constipação ou alternância de diarreia e constipação^{16,21,22}. Como trata-se de uma doença funcional, assume-se que o paciente portador da SII não apresenta qualquer alteração estrutural, bioquímica ou metabólica que justifique os seus sintomas^{4,16}.

A SII é uma condição clínica muito comum em todo o mundo, estimando-se uma prevalência entre 5% e 15% na população ocidental^{4,16}. Uma metanálise realizada por Lovell e Ford demonstrou que a SII é mais comum no sexo feminino (de duas a três mulheres a cada um homem), em faixas etárias mais jovens (de 20 a 45 anos), com uma prevalência global de 11,2%²¹.

Devido à alta prevalência, ao caráter crônico e à ausência de um tratamento curativo é considerada um problema sanitário e socioeconômico de grande relevância²¹. Além disso, apesar de sua evolução benigna, os múltiplos sintomas associados à síndrome exercem um considerável impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes, refletindo de forma significativa em suas relações pessoais, sociais e laborais^{16,22}. Embora somente um terço dos pacientes procure assistência médica, a SII é responsável por aproximadamente 12% das consultas de assistência primária e até 30% das consultas aos gastroenterologistas, implicando a necessidade de uma constante atualização sobre o tema²³.

De acordo com o último consenso (Roma IV), a SII é definida pela presença de dor abdominal recorrente, localizada no abdome inferior, ocorrendo pelo menos uma vez por semana nos últimos três meses e apresentando pelo menos duas das seguintes características, como mostra a Figura 8¹⁶: **a)** relacionada com as evacuações; **b)** associada a mudanças na frequência das evacuações; **c)** associada com alteração na forma (aparência) das fezes. A dor é geralmente muito significativa para o paciente, interferindo diretamente em suas atividades diárias e na sua qualidade de vida^{16,22}.

SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

Critérios diagnósticos* - Consenso de Roma IV

Dor abdominal recorrente que ocorre pelo menos 1 x/semana nos últimos 3 meses, associada com dois ou mais das seguintes:

Relacionada
com a defecação

Alteração na
frequência das fezes

Alteração na forma
(aparência das fezes)

*Sintomas presentes há 3 meses e iniciados há no mínimo 6 meses antes do diagnóstico

Figura 8: Critérios clínicos para o diagnóstico da SII. Adaptado de Lacy BE, *et al.* Gastroenterology; 2016¹⁶.

Embora a etiopatogenia da SII não seja ainda bem conhecida, vários fatores fisiopatológicos foram recentemente identificados. Esses novos conhecimentos têm possibilitado uma melhor compreensão dos prováveis mecanismos etiopatogênicos envolvidos, especialmente em relação aos distúrbios motores, às anormalidades da percepção visceral e à regulação das conexões do sistema nervoso central (SNC) com o sistema nervoso entérico (SNE)^{4,16,22}. Fatores psicossociais, ambientais e genéticos, além de alterações da microbiota intestinal (disbiose), igualmente parecem contribuir para o aparecimento da sintomatologia^{16,22}.

De acordo com o Consenso de Roma IV, os pacientes portadores da SII devem ser classificados de acordo com o padrão de suas fezes e frequência evacuatória em quatro subgrupos, a saber¹⁶: **1) SII com constipação (SII-C)**: fezes sólidas ou fragmentadas em > 25% e fezes pastosas ou líquidas em < 25% de movimentos intestinais; **2) SII com diarreia (SII-D)**: fezes pastosas ou líquidas em

> 25% e fezes sólidas ou fragmentadas em < 25% de movimentos intestinais; **3) SII forma mista ou cíclica (SII-M):** fezes sólidas ou fragmentadas > 25% e fezes pastosas ou líquidas em > 25% de movimentos intestinais; **4) SII forma indeterminada (SII-I):** padrão evacuatório não preenche critérios para alocação dos pacientes nos três subgrupos descritos acima. Para a categorização do paciente em um desses diferentes subgrupos, é recomendado basear-se nas características das fezes de acordo com a Escala de Bristol (formato das fezes)^{16,17,22}.

Sabemos que essa classificação é fundamental para nos orientar na abordagem diagnóstica e terapêutica, como mostra a Figura 9.

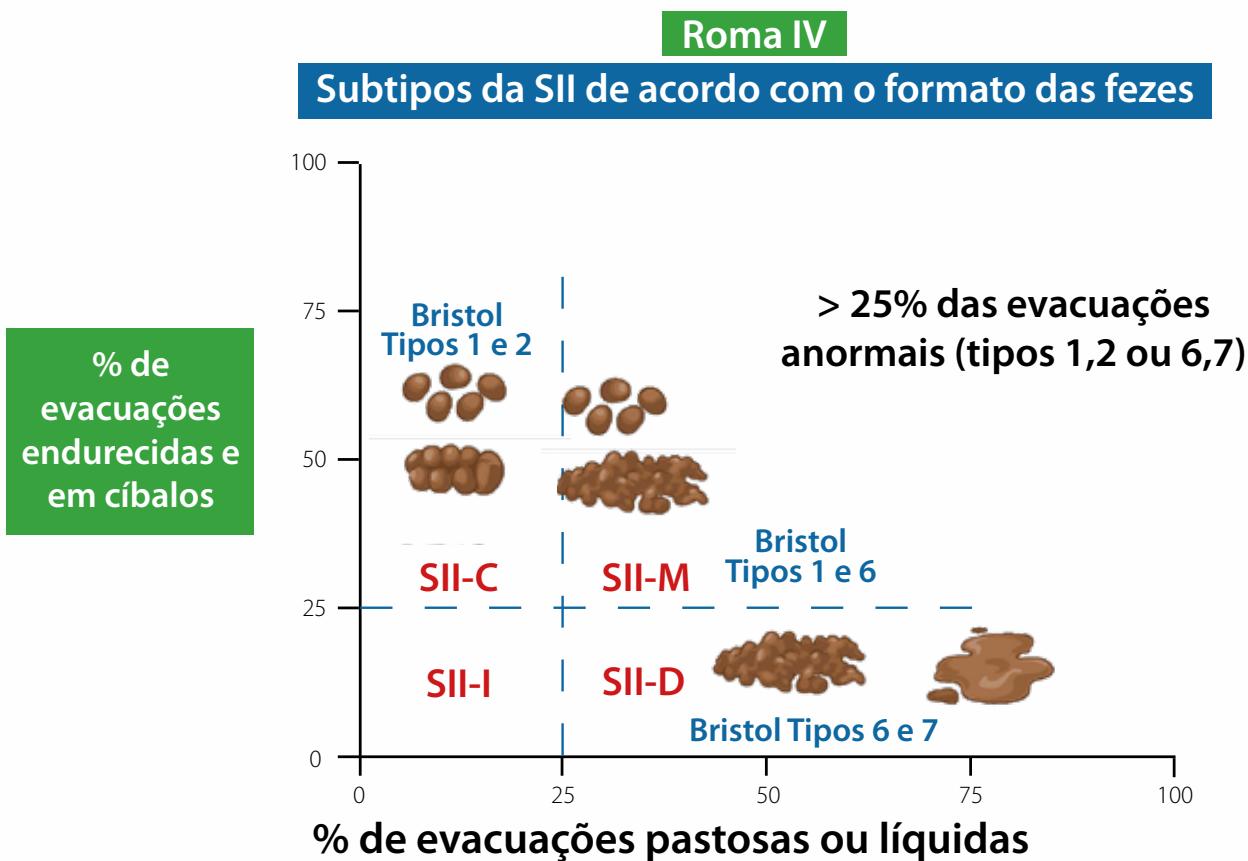


Figura 9: Subgrupos da SII: [Bristol 1 e 2](#); [SII-C - Bristol 6 e 7](#); [SII-D](#). Adaptado de Lacy BE, *et al.* Gastroenterology; 2016¹⁶.

Para o diagnóstico da SII-C, um dos temas desta monografia, é essencial realizar anamnese e exame físico cuidadosos que servirão como uma “bússola” ao clínico para o diagnóstico e a seleção dos pacientes que devem ser submetidos à investigação complementar^{16,22,23}. A presença de sinais de alarme (emagrecimento, anemia, enterorragia, mudança recente no ritmo intestinal, massa palpável no abdome e história familiar de câncer de cólon) implica em uma propedêutica mais ampla, que vai variar de acordo com a idade do paciente e a intensidade dos sintomas^{16,24}. É fundamental averiguar a presença de cofatores ambientais, dietéticos e psicológicos. Acredita-se em uma possível correlação entre a gravidade da SII e a presença concomitante de ansiedade e/ou depressão²²⁻²⁴. Assim, os exames complementares devem ser solicitados de forma individualizada e, para aqueles com sintomas típicos da SII e sem sinais de alarme, pode ser tentado um teste terapêutico antes de se iniciar a propedêutica¹⁶. Nesses casos, sugere-se uma investigação laboratorial mínima que inclui hemograma, proteína C-reativa, dosagem de TSH, cálcio e exame parasitológico de fezes. Exames para excluir doença celíaca e intolerâncias alimentares devem ser solicitados, especialmente na SII com diarreia e mista. A colonoscopia não deve ser solicitada de forma rotineira, ficando reservada para os pacientes com sintomatologia mais intensa, especialmente naqueles com sinais de alarme, idade superior a 45 anos e história familiar de câncer de cólon¹⁶.

Os pesquisadores do Consenso de Roma sugerem que a SII-C deve ser diferenciada da constipação funcional (CF). Essa diferenciação, por vezes difícil, baseia-se apenas na presença de dor abdominal que é o sintoma mais importante para o diagnóstico da SII^{16,24}, como mostra a Figura 3. É importante enfatizar que os distúrbios funcionais intestinais existem dentro de um espectro clínico, observando-se frequentemente uma grande sobreposição entre eles, com possíveis variações da sintomatologia durante a evolução do paciente¹⁶.

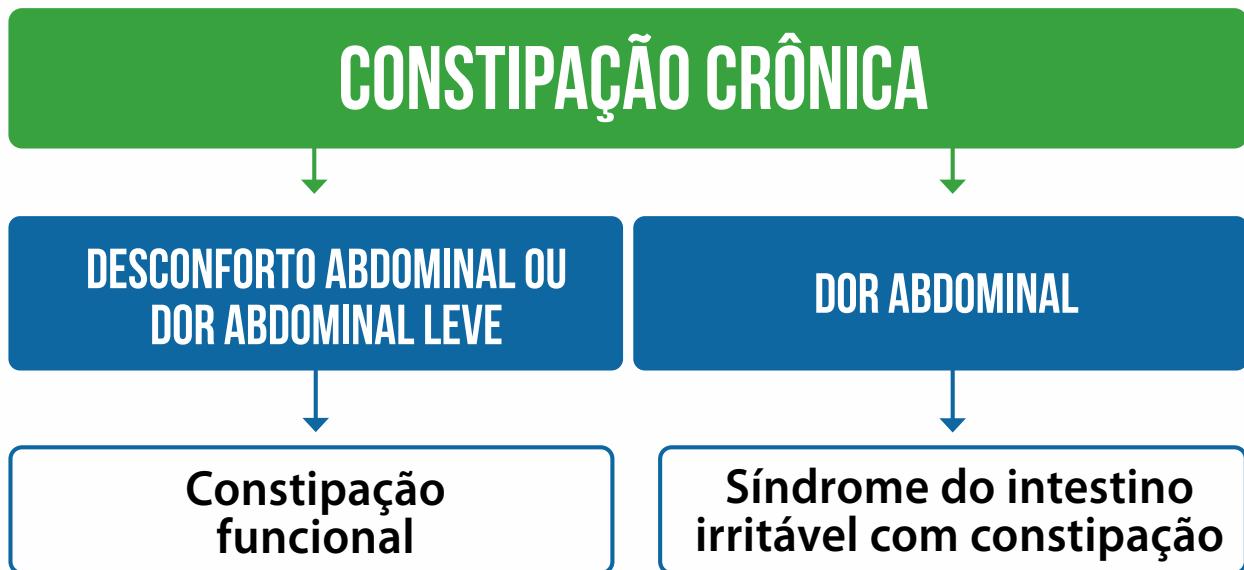


Figura 10: Diagnóstico diferencial entre CF e SII-C. Adaptado de Mearin F., *et al.* Semergen; 2017²⁴.

TRATAMENTO DA SII-C



A estratégia terapêutica deverá estar apoiada na natureza e na intensidade dos sintomas, no grau de comprometimento funcional e nos fatores psicossociais envolvidos. Logo, é necessário haver um ajuste individual. Essa postura torna-se relevante quando se reconhece que a procura do atendimento médico geralmente se faz em um momento em que suas manifestações, em maior ou menor grau, afetam diretamente a qualidade de vida desses pacientes.

A maioria dos indivíduos com sintomas leves precisam apenas ser orientados e tranquilizados em relação à sua doença, às modificações dietéticas (aumento ou redução de fibras, lactose e frutose) e do estilo de vida^{16,22-24}. A adoção de uma dieta específica conhecida como *low fodmap* (*Fermentable Oligosaccharides Dissaccharides Monosaccharides e Polyols*) tem demonstrado resultados favoráveis em parcela dos pacientes^{16,22}.

A utilização de medicamentos, nesses casos, está indicada nas fases sintomáticas, cuja duração é variável, esperando-se os períodos de remissão clínica em que poderá ser dispensada.

De forma geral, a vinda do paciente ao médico reflete um momento de piora sintomática e, portanto, de necessidade de terapia medicamentosa, de prazo indeterminado^{22,24}.

O tratamento farmacológico disponível visa a, basicamente, aliviar o sintoma predominante. Importante ressaltar a resposta positiva ao placebo observada em parcela significativa dos pacientes envolvidos em estudos clínicos destas opções²³. As opções terapêuticas para os indivíduos com SII-C incluem, essencialmente, dois grupos de medicamentos, a saber^{4,16,22,24}: **a)** aqueles que atuam sobre a função intestinal, objetivando a melhora da constipação intestinal, como os laxativos (formadores de bolo fecal ou osmóticos) e algumas cepas probióticas; e **b)** aqueles capazes de aliviar a dor e a distensão abdominal, como os antiespasmódicos (pinavério, mebeverina, otilônio, trimebutina) e, eventualmente, doses baixas de antidepressivos.

Os secretagogos, como a lubiprostona (Amitiza*), aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento da SII-C^{2,25}, mostrou-se eficaz, tanto na melhora da constipação intestinal como no alívio da dor/distensão abdominal, constituindo, dessa forma, um medicamento capaz de modular e aliviar integralmente os sintomas da síndrome, possibilitando a monoterapia para tais pacientes^{16,22}.

AMITIZA* (LUBIPROSTONA) NA SII-C

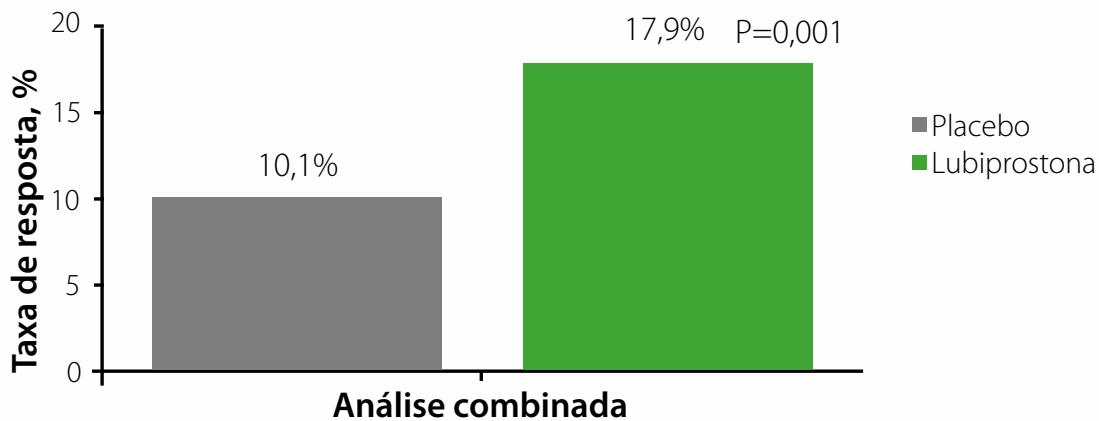
A fim de entender os resultados de lubiproston 8 mcg duas vezes ao dia no tratamento da SII-C, foram conduzidos dois estudos cujos desenhos estão descritos na tabela abaixo²⁶:

Quadro 4: Desenhos do Estudo 1 Pivotal de Fase 3 SIB-0431 e do Estudo 2 Pivotal de Fase 3 SIB-0432.

| Descrição | Estudo 1: SIB-0431 Pivotal de Fase 3 | Estudo 2: SIB-0432 Pivotal de Fase 3 |
|---|--|---|
| NÚMERO DE CENTROS E LOCAL DO ESTUDO | 65; Estados Unidos da América | |
| INÍCIO DO ESTUDO | Maio de 2005 | Maio de 2005 |
| NÚMERO DE INDIVÍDUOS INCLUÍDOS | 590 | 581 |
| DESENHO E TIPO DE CONTROLE | Duplo-cego, randomizado, multicêntrico, controlado por placebo | |
| ESTUDO E DOSE DO MEDICAMENTO DE CONTROLE, VIA E REGIME | Lubiproston oral: 8 mcg duas vezes ao dia Placebo oral: 0 mcg duas vezes ao dia | |
| DURAÇÃO | 16 semanas (12 semanas duplo-cego; 4 semanas adicionais) | 12 semanas |

Adaptado de: Drossman DA, et al. Aliment Pharmacol Ther; 2009²⁶.

Os desfechos primários foram os mesmos em ambos os estudos. O alívio global dos sintomas foi avaliado usando respostas para a escala Likert. Essa escala de 7 pontos foi desenvolvida em consulta com a FDA, sendo usada para determinar, de forma numérica, a evolução dos sintomas do paciente associada à seguinte pergunta do diário eletrônico: "Como você classificaria seus sintomas (dor/desconforto abdominal, hábitos intestinais e outros sintomas da SII) ao longo da última semana, comparado a como você relatou antes de entrar no estudo?". Um paciente foi considerado "responsivo mensal" se seus sintomas foram classificados como pelo menos "moderadamente aliviados" por todas as quatro semanas de um mês, ou "significativamente aliviados" por pelo menos duas semanas de um mês, desde que: - não houvesse avaliações durante o mês de "moderadamente pior" ou "significativamente pior"; - o percentual de dias de uso de medicação de resgate não aumentasse durante o mês em comparação com o período basal; - o indivíduo não interrompesse a medicação durante o mês devido à falta de eficácia. Um paciente foi considerado "responsivo geral" quando foi um responsivo mensal por pelo menos dois de quaisquer três meses do período de tratamento²⁶. As taxas de "responsivos gerais" foram estatisticamente significativas entre o grupo "placebo" e o grupo tratado com Amitiza* (lubiproston) nos dois estudos de fase 3, como mostra a Figura 11²⁶.



Resposta mensal ≥ 2 em 3 meses durante o tratamento

Figura 11: Taxa de "responsivos gerais" para os estudos pivotais de fase 3: SIB-0431: Estudo 1 e SIB-0432: Estudo 2. Adaptado de: Drossman DA, *et al.* Aliment Pharmacol Ther; 2009²⁶.

Um estudo randomizado e aberto, de extensão dos outros dois estudos, foi realizado com o objetivo de determinar a eficácia e a segurança de lubiprostona por até 52 semanas em pacientes com SII-C⁸. Esse estudo de longo prazo foi realizado com pacientes portadores de SII-C que completaram um dos dois estudos pivotais de fase 3. Todos os pacientes incluídos receberam lubiprostona na posologia de 8 mcg, duas vezes ao dia. Os desfechos adicionais dos resultados incluíram taxas mensais de resposta e avaliações dos pacientes quanto à intensidade dos sintomas da SII-C e ao impacto na qualidade de vida⁸.

O perfil de segurança de lubiprostona durante todo o período de acompanhamento desse estudo foi semelhante ao observado nos estudos de fase 3 supracitados. Nenhum efeito colateral grave foi considerado relacionado ao tratamento⁸.

Em relação às taxas de resposta clínica e aos parâmetros avaliados pelos pacientes (n=522), todos os grupos apresentaram melhora significativa em relação aos padrões iniciais e a eficácia do medicamento foi mantida ao longo do estudo, como mostra a Figura 12. Os autores concluíram que, em pacientes com SII-C, lubiprostona na dose de 8 mcg, duas vezes ao dia, mostrou-se segura e bem tolerada durante todo o período (de 9 a 13 meses) de tratamento⁸.

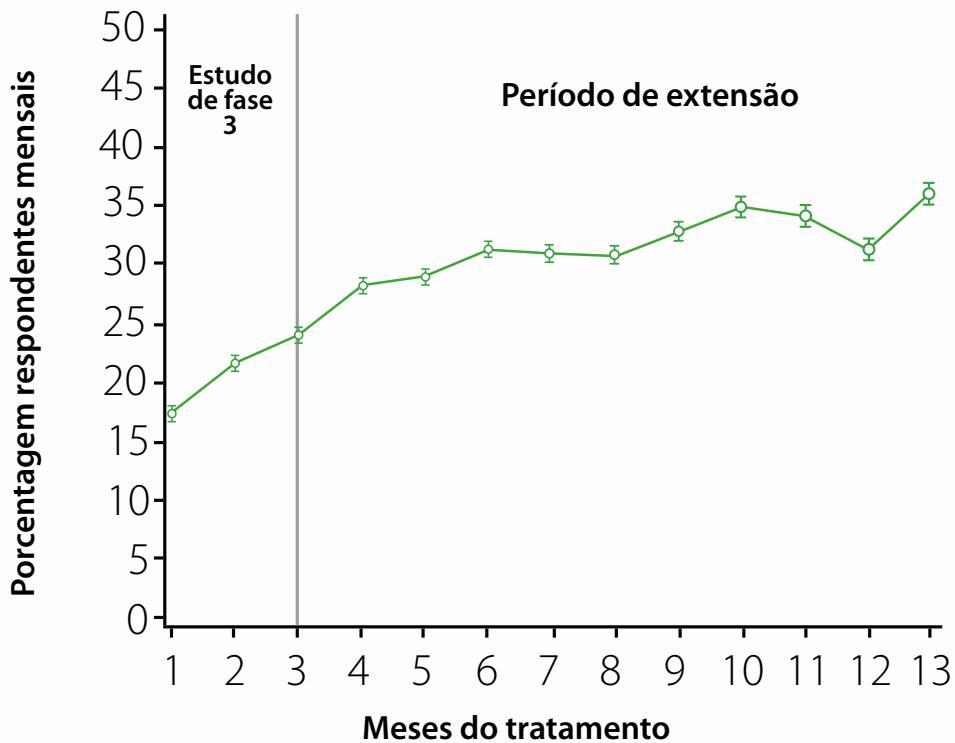
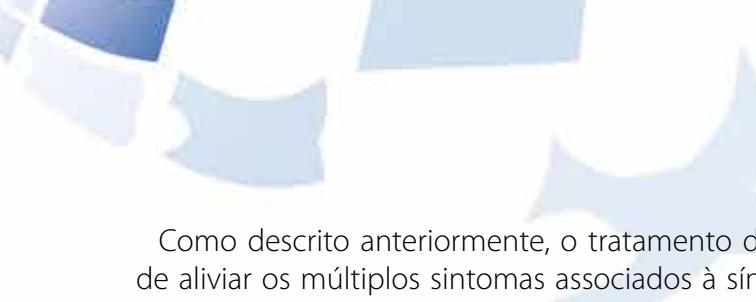


Figura 12: Taxas mensais de resposta sustentada no tratamento de longo prazo com lubiproston 8 mcg duas vezes ao dia em pacientes com SII-C. Adaptado de: Chey WD, *et al.* Aliment Pharmacol Ther; 2012⁸.

AMITIZA* (LUBIPROSTONA)
COMO MONOTERAPIA NO
TRATAMENTO DA SII-C



Como descrito anteriormente, o tratamento da SII-C requer o emprego de fármacos capazes de aliviar os múltiplos sintomas associados à síndrome, quais sejam, dor abdominal e constipação intestinal. A lubiprostona é o único medicamento disponível no Brasil atualmente capaz de promover a melhora tanto da dor abdominal como a da constipação intestinal. A sua eficácia no alívio global dos sintomas da SII-C foi demonstrada em vários ensaios clínicos rigorosamente desenhados do ponto de vista metodológico^{26,27}. Esses ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo demonstraram que os pacientes portadores de SII-C, em uso apenas de lubiprostona apresentaram significativas melhoras dos sintomas associados à constipação intestinal (MIEs, esforço evacuatório, consistência das fezes) e dos escores da dor e da distensão abdominal, durante todo o período de acompanhamento (da primeira à 12ª semana). Esses estudos mostraram uma melhora significativa da dor abdominal após um e dois meses de terapia com lubiprostona (comparando os escores de dor antes e após o início da medicação)^{26,27}.

Chang *et al.* reavaliaram os dois principais estudos de fase 3 realizados por Drossman *et al.* usando critérios de elegibilidade recomendados pela FDA, que combinam as melhoras da constipação intestinal (frequência evacuatória) e da dor abdominal²⁸. Nessa reanálise, foram incluídos pacientes portadores de SII-C: 325 deles tratados apenas com lubiprostona e 180 com placebo, sendo demonstrado que as melhoras combinadas da frequência evacuatória e da dor abdominal ocorreram em 26,3% vs. 15,3% dos pacientes dos grupos lubiprostona e “placebo”, respectivamente ($p=0,008$)²⁸. Quando os autores avaliaram frequência evacuatória, *bloating* e distensão abdominal, também encontram diferenças estatisticamente significativas a favor de lubiprostona (23,8% vs. 12,6%; $p=0,012$). Esses achados adicionais do estudo de Chang *et al.* reforçam que os pacientes com SII-C tratados com lubiprostona (monoterapia) apresentam melhora clinicamente relevante, demonstrando superioridade considerável do medicamento em comparação ao placebo²⁸.

Além das evidências da eficácia de lubiprostona na melhora global dos sintomas da SII-C, foi também demonstrado que esse medicamento é seguro e bem tolerado, o que foi visto nos dados de estudo de curto e longo prazos^{8,26,27}, que evidenciaram, conforme descrito anteriormente, resposta consistente também.

CONSTIPAÇÃO INDUZIDA POR OPIOIDES

Desde o Consenso de Roma IV, esse tipo especial de constipação faz parte do grupo de doenças funcionais intestinais, isto é, um conjunto de afecções que aparecem secundariamente ao uso de opioides e, naturalmente, às suas ações farmacológicas¹⁶.

Embora esse grupo deva ser considerado uma soma de sinais e sintomas, que nada mais são do que efeitos adversos dos opioides, de acordo com o Consenso de Roma IV, essa modalidade de constipação apresenta comportamento funcional¹⁶.

Os opioides são fármacos reconhecidos de longa data e representam uma classe de medicamentos utilizados para o tratamento de dores intensas e graves^{16,29}. Os medicamentos opioides atuam reduzindo a intensidade dos sinais de dor que chegam ao cérebro e afetam as áreas cerebrais que controlam a emoção, diminuindo assim os efeitos de um estímulo doloroso. Eles se ligam a receptores sensoriomotores específicos que são encontrados no cérebro, na medula espinhal e ao

longo do trato gastrointestinal, mais notadamente no sistema nervoso entérico (SNE)⁴¹⁻⁴³²⁹. O ser humano apresenta três tipos de receptores opioides (δ , κ e μ) e vários subtipos distribuídos por todo o tubo digestivo²⁹⁻³¹.

A ação dos opioides endógenos e exógenos pode levar a uma série de sintomas, dependendo do tipo de opioide utilizado, da dose, do tempo e de doenças associadas. Dos três, os receptores μ são os mais importantes no controle da motilidade intestinal²⁹⁻³⁰. Ainda que a indicação para o uso de opioides seja restrita a alguns casos precisos, tem-se observado um nítido aumento de seu consumo. Como resultado do uso generalizado, a prevalência de efeitos colaterais relacionados ao seu emprego prolongado aumentou acentuadamente nos últimos anos. Vários efeitos adversos são descritos, incluindo sonolência, letargia, prurido, além de suas ações diretas sobre o trato digestivo^{16,29-32}.

O termo “disfunção gastrointestinal associada aos opioides” representa uma gama variada de sintomas e sinais que incluem náuseas, vômitos, anorexia, gastroparesia, refluxo gastroesofágico, distensão abdominal e constipação intestinal^{31,32}. Desse espectro todo de reações colaterais digestivas, a constipação é a mais frequente, ocorrendo em 51 a 87% dos pacientes em uso crônico de opioides como adjuvantes no tratamento de afecções neoplásicas, e em 41 a 57% dos pacientes portadores de dor crônica de outra etiologia³⁰.

Vários fatores contribuem para o aparecimento da constipação intestinal nesse grupo de pacientes³⁰⁻³²: **a)** os opioides se ligam a receptores específicos no trato GI e no SNC, reduzindo o peristaltismo; **b)** um tempo de trânsito GI mais longo leva à reabsorção excessiva de água e eletrólitos das fezes à diminuição das secreções biliar e pancreática; **c)** aumento do tônus do esfíncter anal; **d)** o uso simultâneo de outros medicamentos constipantes (antidepressivos, cálcio, ferro, quimioterápicos, etc.), desidratação, idade avançada, imobilidade, anormalidades metabólicas.

Numerosos estudos demonstram que a constipação compromete ainda mais a qualidade de vida dos pacientes com dor crônica em uso de opioides. Assim, diante do evidente aumento do consumo de opioides e da alta prevalência de constipação induzida por esses medicamentos, o Consenso de Roma IV incluiu a CIO como uma nova doença funcional classificada dentre as doenças funcionais intestinais¹⁶.

A definição de CIO proposta pelo Consenso de Roma IV está descrita no Quadro 5¹⁶.

Quadro 5: Critérios diagnósticos de CIO segundo Roma IV.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA CONSTIPAÇÃO INDUZIDA POR OPIOIDES (CIO)

Sintomas de constipação intestinal que surgem ou se agravam ao iniciar, alterar ou aumentar a terapia com opioides, devendo incluir pelo menos 2 ou mais dos seguintes itens:

- a-** esforço evacuatório excessivo em mais de 25% das evacuações;
- b-** sensação de evacuação incompleta em mais de 25% das evacuações;
- c-** sensação de bloqueio ou obstrução anorretal em mais de 25% das evacuações;
- d-** necessidade de manobras manuais para facilitar o ato evacuatório em mais de 25% das evacuações;
- e-** fezes endurecidas ou fragmentadas (Escala de Bristol 1-2) em mais de 25% das evacuações;
- f-** menos de três evacuações espontâneas completas, por semana;
- 2-** fezes amolecidas raramente encontradas na ausência do uso de laxantes.

Adaptado de: Lacy BE, *et al.* Gastroenterology; 2016¹⁶.



AMITIZA* (LUBIPROSTONA) NA CIO

Amitiza* (lubiprostona) foi o primeiro medicamento aprovado pela FDA em 2013 para o tratamento de CIO em adultos com dor crônica de etiologia não neoplásica. No Brasil, sua aprovação para esta indicação ocorreu em 2019².

Em um estudo randomizado, duplo cego e controlado com placebo, Cryer *et al.* avaliaram 418 pacientes usuários de opioides devido à dor crônica não causada por câncer e que apresentavam constipação intestinal³³. Os pacientes foram tratados com lubiproston na dose de 24 mcg, duas vezes ao dia, ou placebo. Esses autores demonstraram melhora significativa do padrão evacuatório no grupo tratado com a medicação ativa: na semana 8, as mudanças médias da frequência de movimentos intestinais espontâneos foram de 3,3 para o grupo tratado com lubiproston e de 2,4 para o grupo tratado com placebo ($p = 0,005$)³³, como mostra a Figura 13.

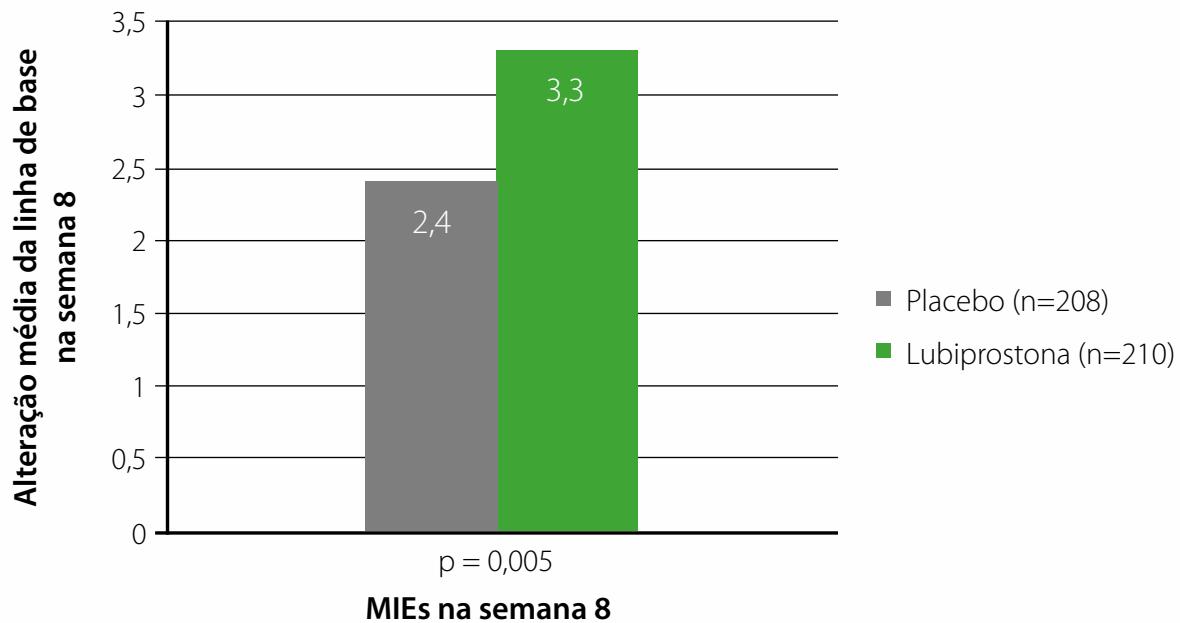


Figura 13: Mudança média do movimento intestinal espontâneo (MIE).

Adaptada de: Cryer BL, *et al.* Gastroenterology;2010³³.



Jamal e colaboradores realizaram um ensaio clínico randomizado e controlado com placebo, no qual foram incluídos 431 pacientes com dor crônica de origem não neoplásica que receberam 24 mcg de lubiprostona duas vezes ao dia ou placebo³⁴. Os autores avaliaram a taxa de resposta global de movimentos intestinais espontâneos em pacientes portadores de CÍO, contemplando-se também a melhora significativa de todos os sintomas relacionados à constipação - gravidade da constipação, esforço evacuatório e consistência fecal no grupo que recebeu a medicação ativa³⁴, como mostra a Figura 14.

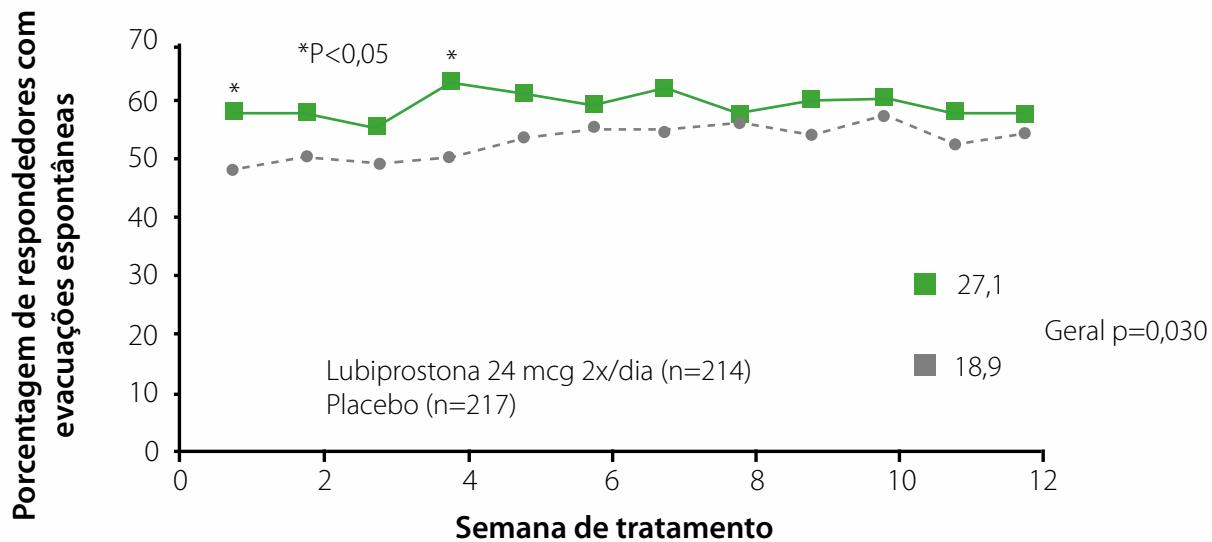


Figura 14: Efeito da lubiprostone em pacientes em uso crônico de opioides com dor crônica não neoplásica. Fonte: Jamal *et al.* Am J Gastroenterol; 2015³⁴.



A resposta global dos movimentos evacuatórios espontâneos foi definida como, pelo menos, “moderada” (melhora de ≥ 1 MIEs em relação à frequência de MIE basal) para todas as semanas de tratamento com lubiproston e como uma resposta “completa” (≥ 3 MIEs por semana) para pelo menos nove das 12 semanas de tratamento. A lubiproston foi bem tolerada e segura e nenhum efeito colateral grave foi relatado³⁴.

Em um estudo aberto, de longo prazo, envolvendo 439 pacientes, Spierings e colaboradores avaliaram a eficácia e a segurança com o uso de lubiproston por um período de nove meses³⁵. Os autores demonstraram que a frequência semanal média dos MIEs aumentou de forma significativa em comparação ao período pré-tratamento, mantendo-se estável durante todos os meses ($p < 0,001$, variando de 4,9 a 5,3). Os sintomas associados à constipação intestinal, como esforço evacuatório, distensão e desconforto abdominal, consistência das fezes, melhoraram de forma significativa a partir do início do tratamento, mantendo-se durante todo o período do acompanhamento ($p < 0,001$). Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados foram náusea (5%), diarreia (4,6%), cefaleia (1,6%) e vômitos (1,4%). Nenhum efeito colateral grave foi relatado. Os autores concluíram que o tratamento em longo prazo com lubiproston foi bem tolerado, seguro e resultou em melhora global dos sintomas associados à CIO³⁵.

CONCLUSÃO

As doenças intestinais que cursam com constipação intestinal são extremamente frequentes na prática diária e causam um enorme impacto na qualidade de vida dos pacientes. Alterações na dieta e no estilo de vida são as medidas terapêuticas não medicamentosas iniciais. O tratamento farmacológico está indicado para os pacientes que não respondem às modificações comportamentais e dietéticas, destacando-se, entre eles, os laxantes osmóticos e os secretagogos, como a lubiprostona (Amitiza*), um ativador de canais de cloro recentemente aprovado para uso clínico no Brasil, de mecanismo funcional isotônico e secreção balanceada entre os eletrólitos e o fluido a ser deslocado para o lúmen intestinal.

Estudos randomizados, controlados com placebo e duplos-cegos demonstraram a eficácia e a superioridade da lubiprostona em relação ao placebo para o tratamento da CIC, da SII-C e da CIO, além de sua rapidez de ação e sustentabilidade de resposta clínica.

É importante destacar que os ensaios clínicos realizados com pacientes com SII-C demonstraram que a lubiprostona mostrou-se eficaz tanto na melhora da função evacuatória como no alívio da dor abdominal, possibilitando, dessa forma, o emprego da monoterapia para esse grupo de pacientes. Além disso, lubiprostona é o único medicamento via oral disponível no Brasil aprovado para o tratamento da CIO. É necessário, ainda, ressaltar o ótimo perfil de segurança desse medicamento, demonstrado nos estudos de curto e longo prazos, que inclusive contemplaram pacientes com mais de 65 anos. Os efeitos colaterais relatados foram de graus leves a moderados, geralmente transitórios, sendo a náusea o sintoma mais comum e contornável com a ingestão concomitante de água e alimento.

Amitiza* (lubiprostona) representa, portanto, uma excelente e moderna opção terapêutica para o tratamento farmacológico dos pacientes portadores de CIC, SII-C e CIO.