



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

JOANA RAQUEL DE SÁ COUTO

***OBSTIPAÇÃO CRÓNICA NO IDOSO: OPÇÕES
TERAPÊUTICAS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

MANUEL TEIXEIRA VERÍSSIMO

SETEMBRO 2014



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
COIMBRA**

**OBSTIPAÇÃO CRÓNICA NO IDOSO: OPÇÕES
TERAPÊUTICAS**

Joana Raquel de Sá Couto

**Aluna do 6º ano da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra,
Portugal**

joraco12@hotmail.com

Resumo

Introdução. A obstipação crónica é uma doença muito prevalente, estimando-se que atinja entre 12-19% da população geral e 30-40% das pessoas com mais de 65 anos. Esta patologia afecta negativamente a vida social dos doentes e coloca um grande peso económico sobre os doentes e sistemas nacionais de saúde, podendo vir a piorar no futuro. Apesar de a obstipação não ser uma consequência fisiológica do envelhecimento, a sua prevalência mais elevada nesta faixa etária pode ser explicada pela diminuição de mobilidade, co-morbilidades e polimedicação encontradas no grupo em estudo. Mesmo sendo uma doença crónica e severa, a obstipação é tratada sobretudo empiricamente na prática clínica diária.

Material e Métodos. Foi efectuada uma revisão de bibliografia publicada entre 2000-2014 e disponível no sítio da Internet da PubMed.

Resultados. Apresenta-se uma visão geral da patofisiologia, epidemiologia, causas e subtipos, diagnóstico, tratamento actual, *guidelines* disponíveis, avanços recentes, farmacoeconomia e prevenção da obstipação crónica. De acordo com as *guidelines* e algoritmos publicados quanto ao tratamento da obstipação crónica, primeiramente o facto de a obstipação poder ser secundária a algo deve ser excluído. Posteriormente, mudanças nutricionais, do estilo de vida e treino comportamental devem ser implementados. Se estes falham, podemos considerar a utilização de um agente de volume ou um suplemento de fibra. Por sua vez, se este tratamento empírico falhar, um laxante osmótico (por exemplo: lactulose ou polietilenoglicol), ou agonista dos receptores da serotonina (por exemplo: prucalopride) ou um activador dos canais de cálcio (por exemplo: lubiprostone) podem ser usados. Em caso de

obstipação crónica com defecação dissinérgica, o tratamento a adoptar deverá ser terapia por *biofeedback*. Os recentes avanços no controlo farmacológico da obstipação crónica permitem uma panóplia de opções que, especialmente no idoso, devem ser exploradas antes de recorrer à cirurgia, pela morbidade e complicações a ela associadas.

Discussão e Conclusão. Concluiu-se que a decisão terapêutica deve ser tomada de forma individualizada, tendo em conta o doente na sua dimensão bio-psico-social. As *guidelines* e recomendações terapêuticas não estão suficientemente actualizadas quanto às opções de tratamento mais recentes. Apesar de inúmeros estudos terem abordado esta problemática em adultos, poucos são os que a abordam em idosos, existindo, por isso, pouca orientação quanto ao tratamento nesta faixa etária. Há necessidade de realização de estudos de elevada qualidade que avaliem o tratamento da obstipação crónica em doentes idosos, para que se possa proceder a recomendações definitivas. Torna-se também importante a realização de estudos mais abrangentes que permitam identificar a melhor e mais económica forma de tratar esta problemática em lares e outras instituições de apoio a idosos. Quanto aos novos agentes, a realização de estudos a longo prazo é importante na definição de possíveis efeitos adversos não conhecidos até agora.

Palavras-Chave: obstipação, crónica, idosos, tratamento, guidelines, recente, laxantes, custo, diagnóstico, prevenção.

Abstract

Introduction. Chronic constipation is a prevalent disease, epidemiological studies have shown that it affects between 12 to 19% of the general population and between 30 to 40% of the population older than 65. This condition affects

negatively the patient's social life and, at the same time, is an economical burden to the patients and the national health systems, which might become a greater problem in the future. Although constipation is not a physiological consequence of the process of normal aging, its higher prevalence in this age-group can be explained by the declining physical activity, comorbidities and the use of several medications. Even though, constipation is a chronic and severe disease, in the clinical practice its treatment is empiric.

Materials and Methods. We performed a review of the literature published between 2000 and 2014 and available on the website of PubMed.

Results. During this work is presented a general view of the pathophysiology, epidemiology, causes and subtypes, diagnostic, actual treatment, available guidelines, recent advances, pharmacoeconomics and prevention of chronic constipation. According to published guidelines and algorithms about the treatment of chronic constipation, the first step should be excluding the fact that the constipation might be secondary. After this, nutritional, life style and behavioural changes must be implemented. If these fail, we should consider the introduction of a bulk laxative. If the empiric treatment fails, osmotic laxatives (per exemple: lactulose or polyethylene glycol) or a serotonin receptor agonist (per exemple: prucalopride) or an enhancer of the calcium channels (per exemple: lubiprostone) can be used. If the constipation is associated with dissynergic defecation, the treatment should be done with biofeedback. The recent advances in the pharmacological control allow a great number of options that, especially in the elderly, should be exploited before recourring to surgery, due to the morbidity and complications that can come with this option.

Discussion and Conclusion. In conclusion, the therapeutical decision should be individualized, according to the patient's bio-psico-social dimension. The guidelines and therapeutical recommendations are not updated, as they do not include the recent advances in the treatment options. Although countless studies have adressed this problematic in adults, few adress it in the elderly, therefore the recomendations in this age-group are scarce. High quality studies that evaluate the treatment of chronic constipation in elderly patients should be done, so that definitive recommendations can be made. It is important to perform studies with more patients that allow us to identify the best and most economical option to treat this problematic in institutions that support the elderly. Regarding the new agentes, long term studies should be done to help define possible adverse effects unknown until now.

Keywords: constipation, chronis, elderly, treatment, guidelines, recent, laxatives, cost, diagnostic, prevention

1. Introdução

A obstipação é uma queixa comum em muitos doentes e consiste numa disfunção intestinal caracterizada pela presença de defecações incompletas, pelo aumento do grau de dificuldade de defecar e do espaçamento entre as mesmas. Pode apresentar-se através de episódios agudos, intermitentes ou crónicos, nestes últimos estamos perante doentes com sintomas de obstipação presentes durante mais de 6 meses.¹

Quanto à sua epidemiologia, a prevalência da obstipação crónica no idoso depende da definição usada, se é definida pelo doente ou pelos profissionais de saúde, e

do local onde a investigação é realizada (comunidade, hospital ou em regime de institucionalização), sendo por isso muito variável.² Estima-se que atinja cerca de 12-19% da população geral, tornando-se mais prevalente à medida que a idade aumenta, afectando 30-40% dos que têm mais de 65 anos, com especial incidência nos doentes institucionalizados.³ No entanto, segundo vários estudos^{2,4-6}, a sua prevalência nesta faixa etária não se encontra relacionada com o envelhecimento, existem outros factores e patologias frequentes nos idosos que tornam a obstipação crónica mais prevalente neste grupo etário.

A obstipação crónica reflete-se significativamente na qualidade de vida dos idosos, levando também a restrições quotidianas e absentismo de atividades sociais. O impacto negativo na qualidade de vida é semelhante ao observado em pacientes com doenças como a diabetes, doenças coronárias, depressão ou DRGE.³ Vários estudos demonstraram que a presença de obstipação crónica no idoso se encontra, muitas vezes, associada a outras doenças muito prevalentes nesta faixa etária como a diabetes, hipotiroidismo, doença diverticular, síndrome do colon irritável e hemorroidas⁷, sendo, por isso, essencial a identificação das co-morbilidades apresentadas pelo doente no planeamento do tratamento da obstipação crónica.

Num futuro próximo, dada a inversão da pirâmide etária em Portugal, a incidência desta problemática será cada vez maior, sendo, por isso, necessária a implantação de mecanismos e métodos que permitam uma prestação de serviços de saúde mais abrangentes e eficazes. Neste ponto, será também importante o controlo de custos na prestação destes serviços, uma vez que atualmente os custos diretos devido à obstipação são 235 milhões de dólares, nos EUA, sem contabilizar os custos que os doentes têm aquando da compra de fármacos sem prescrição médica (de venda livre).³ Este aspecto reforça a importância de uma prestação de cuidados sobretudo preventiva e

com a adopção das opções terapêuticas indicadas a cada etiopatogenia, o exemplo inglês em que o NHS (*National Health System*) gasta cerca de 42 milhões de libras devido ao diagnóstico tardio de obstipação em idosos deve ser evitado.⁸

Apesar de uma prevalência elevada, de um impacto negativo na qualidade de vida do doente e dos custos elevados causados pela obstipação crónica no idoso, existe falta de exploração quanto à terapêutica a implementar no tratamento da obstipação crónica em idosos, nomeadamente quanto ao tratamento a adoptar na obstipação crónica devido a medicação (comum na faixa etária em questão, dada por vezes a polimedicação no idoso).

Neste âmbito o presente artigo tem como objectivos elaborar uma revisão da bibliografia até à data, abordando de forma generalizada a definição de obstipação crónica, a influência do processo de envelhecimento, o impacto da doença na qualidade de vida do doente, as etiologias e a sua patogénese e relacioná-las com as opções terapêuticas mais adequadas, os principais elementos de diagnóstico e as suas principais complicações. Posteriormente, com maior ênfase, serão abordadas as opções terapêuticas existentes atualmente, sendo avaliadas de uma forma farmacoeconómica (dada a magnitude e peso nos sistemas de saúde da problemática).

2. Materiais e Métodos

A maioria dos artigos seleccionados para esta revisão foi obtida mediante pesquisa nos sítios da Internet da PubMed, utilizando como palavras-chave *constipation, chronic constipation, management chronic constipation, elderly, review, treatment, faecal impaction, anismus, pelvic floor disfunction, osmotic laxatives, irritant laxatives, geriatric, stimulant laxatives, bulk laxatives*. Foram utilizados alguns filtros de pesquisa, nomeadamente o *free full text*, bem como a data das

publicações, pelo que foram analisados artigos publicados nos últimos 14 anos (2000-2014). A selecção baseou-se, fundamentalmente, numa primeira fase na leitura dos *abstract* dos vários artigos, de forma a avaliar se os mesmos abordavam claramente a temática em estudo e, posteriormente, na leitura integral dos artigos previamente seleccionados que foram, então, agrupados por tópicos consoante a matéria discutida predominantemente. Entre os artigos escolhidos contam-se artigos científicos originais, artigos de revisão e algumas publicações em jornais.

3. Resultados

a. Definição

A dificuldade na definição de obstipação prende-se com a diferença de percepção entre o médico, o idoso e os cuidadores do que pode ser considerado obstipação.

Na prática clínica, muitos médicos definem obstipação como a redução da frequência de defecações para menos de 3 por semana. No entanto, podem existir dificuldades ao realizar este tipo de avaliação quantitativa para definir a obstipação, uma vez que, por vezes, os doentes não têm percepção da frequência de defecações e identificam outro tipo de sintomas qualitativos, como tempo prolongado de defecação, dificuldade de passagem das fezes, fezes duras e necessidade de auxílio com manobras manuais durante a defecação como sendo indicativos de obstipação.⁹

Para solucionar estes problemas, têm sido desenvolvidos critérios de diagnóstico estandardizados para definir a obstipação crónica funcional. Entre os mais usados encontram-se os Critérios de Roma III (Tabela 1). Embora uma definição estandardizada seja útil em ambiente de investigação, é consensual que quando usada na prática clínica se torna restritiva e impraticável. Assim sendo, o *American College*

of *Gastroenterology* (ACG) *Chronic Constipation Task Force* e a *American Gastroenterological Association* recomendam a adopção de uma definição mais ampla que possa ser usada na prática clínica diária (Tabela 1).¹⁰

Tabela 1. Definições de obstipação crónica (adaptado de *Management of Chronic Constipation in the Elderly*).

Critérios de Roma III para obstipação funcional

Presença de 2 ou mais dos seguintes:

Esforço para evacuar em mais de 25% das defecações

Fezes fragmentadas ou endurecidas em mais de 25% das defecações

Sensação de evacuação incompleta em mais de 25% das defecações

Sensação de obstrução anorectal ou bloqueio em mais de 25 % das defecações

Necessidade de manobra digital ou manual para facilitar a evacuação em mais de 25% das defecações

Menos de 3 evacuações por semana

Fezes de consistência diminuída raramente estão presentes sem o uso de laxantes

Critérios insuficientes para Síndrome do Cólon Irritável

Critérios presentes nos últimos 3 meses e durante um período de 6 meses

Definição de obstipação crónica funcional pelo *American College of Gastroenterology*

Disfunção baseada em sintomas, definida como defecação insatisfatória e caracterizada por movimentos intestinais pouco frequentes, dificuldade na passagem das fezes ou ambos. A dificuldade de passagem das fezes inclui esforço, sensação de dificuldade de passagem das fezes, evacuação incompleta, fezes duras ou fragmentadas, tempo prolongado de defecação ou passagem das fezes, ou necessidade de manobra manuais para facilitar a passagem das fezes. Obstipação crónica definida pela presença destes sintomas por mais de 3 meses.

Definição de obstipação pela *American Gastroenterological Association*¹¹

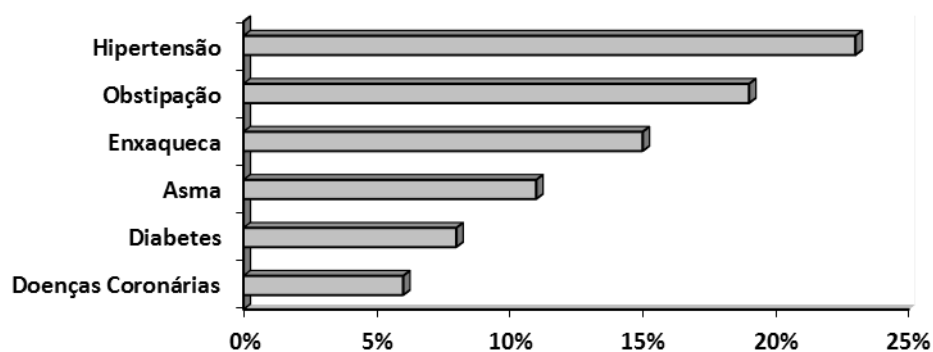
Disfunção baseada em sintomas, definida como defecação insatisfatória e caracterizada por movimentos intestinais pouco frequentes, dificuldade na passagem das fezes ou ambos. A dificuldade de passagem das fezes inclui esforço, sensação de dificuldade de passagem das fezes, evacuação incompleta, fezes duras ou fragmentadas, tempo prolongado de defecação ou passagem das fezes, ou necessidade de manobra manuais para facilitar a passagem das fezes.

b. Prevalência

Quanto à sua epidemiologia, a prevalência da obstipação crónica no idoso depende da definição usada, como explicado na secção anterior, e do método usado para obtenção dos dados da amostra (questionário telefónico, por e-mail ou contacto directo). Estima-se que atinja cerca de 12-19% da população geral (Figura 1.³), tornando-se mais prevalente à medida que a idade aumenta, afetando 30-40% dos que têm mais de 65 anos, com especial incidência nos doentes institucionalizados.³ Nos idosos não institucionalizados, a prevalência da obstipação crónica atinge entre 15 a 20%, sendo que o sexo feminino apresenta taxas de obstipação crónica 2 a 3 vezes mais elevadas do que o sexo masculino. Entre os idosos institucionalizados, vários estudos estimam que até 50% da amostra sofra obstipação crónica e entre 50 a 74% use laxantes diariamente.¹²

Para além disto, verifica-se uma incidência variável geograficamente, com uma prevalência de 8.75% na região asiática banhada pelo Pacífico até 27% em países ocidentais.¹³

Figura 1. Prevalência da Obstipação comparada com outras doenças comuns (adaptado de *Optimal Treatment of Chronic Constipation in Managed Care: Review and Roundtable Discussion*)³



No entanto, segundo vários estudos^{2,4-6}, a sua prevalência nesta faixa etária não se encontra relacionada com o envelhecimento, existem outros factores e patologias frequentes nos idosos que tornam a obstipação crónica mais prevalente neste grupo etário, como explicado mais à frente neste trabalho.

Recentemente, uma revisão acerca da distribuição etária da doença mostrou, tendo como amostra idosos a viver na comunidade e institucionalizados, mostrou um aumento da incidência da problemática após os 50 anos (entre 2.6%-28.4%), com um aumento mais marcado após os 70 anos de idade (entre 7.7%-42.8%). Em doentes não institucionalizados do sexo masculino com mais de 80 anos de idade verificou-se que apresentam uma probabilidade de terem queixas de obstipação crónica 4 vezes maior do que os doentes do mesmo sexo com menos de 40 anos. Também no que toca ao sexo feminino, se demonstrou que após os 80 anos apresentam 3 vezes uma maior probabilidade de queixas de obstipação crónica do que as do mesmo sexo com menos de 40 anos.¹⁰

c. Etiologia

Para que seja possível optar pela opção terapêutica adequada ao doente com obstipação crónica é essencial classificá-la quanto à sua etiologia, assim como compreender o seu mecanismo, para que possamos actuar sobre o mesmo com eficácia.

O primeiro passo no processo de decisão do tratamento da obstipação crónica é determinar se os sintomas de obstipação se devem a obstipação primária ou obstipação secundária.

A obstipação primária pode ser dividida em 3 grupos: obstipação com trânsito normal, obstipação com trânsito lento e disfunções defecatórias (Figura 2.).

Relativamente à obstipação com trânsito normal, o subtipo mais comum de obstipação primária, apesar de existir passagem das fezes pelo colon a um ritmo normal, os pacientes apresentam dificuldade em evacuar. Este grupo sobrepõem-se frequentemente com os pacientes que experienciam síndrome do cólon irritável. A distinção entre obstipação crónica e síndrome do cólon irritável é feita pela presença de dor abdominal ou desconforto no caso de síndrome do cólon irritável.¹

No que toca à obstipação com trânsito lento, esta ocorre mais frequentemente em mulheres e é caracterizada por movimentos intestinais pouco frequentes, vontade limitada de evacuar ou esforço para evacuar. Metade dos doentes com sintomas refractários ao suplemento alimentar com fibra apresentam tempo prolongado de trânsito intestinal. A maioria dos pacientes com este tipo de obstipação têm uma actividade motora do cólon disfuncional, provocada por uma diminuição na propagação de contrações de elevada amplitude, actividade contráctil rectosigmoidea anormal e redução de libertação de neurotransmissores ou alteração da resposta contráctil. Não é fácil compreender esta disfunção, uma vez que é necessário uma técnica específica, não disponível amplamente, para a sua detecção - a manometria colónica.

Estudos histopatológicos têm mostrado alterações na densidade e distribuição de diferentes neuropeptídeos (VAP e neuropeptídeo P) no sistema entérico nervoso e uma

diminuição do volume de células intersticiais de Cajal no colon deste grupo de pacientes.¹⁴

Na anamnese deve ser pesquisado o factor nutricional, neste grupo de pacientes a dieta pode ter um papel no desenvolvimento de obstipação com trânsito lento em alguns indivíduos.⁷

Apesar de a relação entre as hormonas sexuais e a obstipação crónica não se encontrar clarificada, uma diminuição das hormonas esteroides produzidas pelos ovários e supra-renais têm sido associada a obstipação. Para além disto, um estudo *in vitro* propôs como mecanismo de desenvolvimento da obstipação crónica de trânsito lento a expressão aumentada dos receptores de progesterona, que pode provocar uma diminuição na produção de proteínas G e um aumento das transmissões inibitórias nas células musculares da camada circular do colon, levando assim a trânsito mais prolongado por diminuição da motilidade do cólon.¹⁵

Quanto à obstipação causada pelas disfunções defecatórias é caracterizada por disfunção do pavimento pélvico ou do esfíncter anal, os pacientes apresentam uma diminuição da capacidade de coordenar estes músculos durante a defecação, levando a estagnação prolongada dos constituintes fecais no recto.¹⁶ Este facto pode ser causado pela disfunção do relaxamento do esfíncter anal interno ou contracção disfuncional do esfíncter anal externo. No entanto, o mecanismo subjacente a esta disfunção ainda é desconhecido.⁷ Pacientes com disfunção do pavimento pélvico referem frequentemente esforço para evacuar e percepção de evacuação incompleta. Por vezes, este grupo de doentes necessita de pressão perineal ou vaginal durante a defecação para permitir a passagem das fezes, na Tabela 2.² encontram-se apresentadas as principais causas de disfunção do pavimento pélvico. A terapia por *biofeedback* tem se demonstrado benéfica em estudos realizados recentemente. Existe uma sobreposição entre este grupo de

doentes e os que apresentam obstipação de trânsito lento. Dado que a disfunção do pavimento pélvico pode causar obstipação de trânsito lento, os pacientes com obstipação de trânsito lento devem ser examinados para a possibilidade de existência de disfunção do pavimento pélvico. Este tipo de obstipação primária apresenta uma maior incidência no sexo feminino.¹⁷

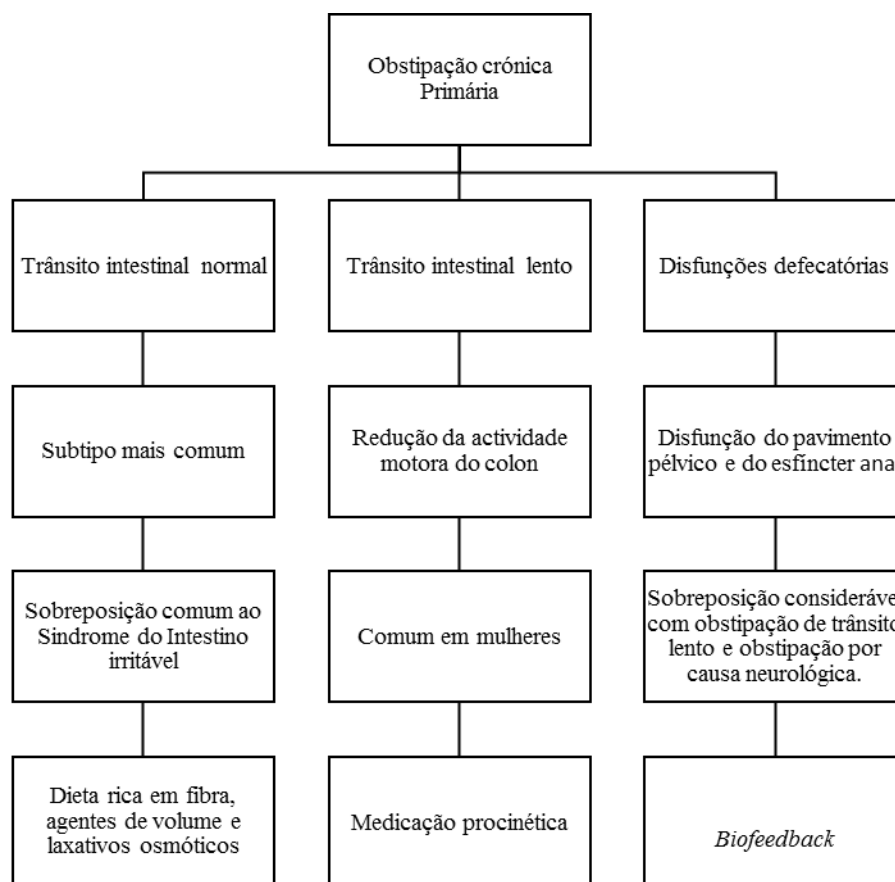
Tabela 2. Causas de disfunção do pavimento pélvico (adaptado de *Chronic Constipation in the Elderly*)²

Causas de disfunção do pavimento pélvico

Fissura anal
Constricção anal
Defecação dissenérgica
Proctite
Rectocelo
Hemorroidas trombosadas
Disfunção uroginecológica

Numa avaliação de pacientes com obstipação primária verificou-se que em 1000 pacientes referidos para tratamento de obstipação crónica de difícil tratamento, 59% foram identificados como tendo obstipação de trânsito normal, 28% com obstipação devido a disfunção defecatória (mais concretamente, disfunção do pavimento pélvico) e 13% com obstipação de trânsito lento.¹⁰

Figura 2. Tipos de obstipação crónica primária



A obstipação secundária pode ser causada por medicação, características de outras doenças, factores influenciados pelo estilo de vida ou doenças psicogénicas. As causas mais comuns de obstipação secundária encontram-se listadas na Tabela 3¹⁰. Até há poucos anos, os factores influenciados pelo estilo de vida, como dieta pobre em fibras, fluidos e exercício, eram conectados com o desenvolvimento da obstipação crónica. Actualmente, recomendações relativas a estes factores influenciados pelo estilo de vida mantêm-se como parte da estratégia de tratamento da obstipação apesar de falta de evidência que suporte a sua eficácia.^{18,19} Outras causas de obstipação incluem comorbilidades ou uso terapia farmacêutica, sendo que ambas são extremamente comuns no idoso, dada a maior incidência de várias doenças e a polimedicação muitas vezes presente. Na Tabela 4.³ apresenta-se uma lista dos medicamentos que causam obstipação secundária.

Tabela 3. Causas mais comuns de obstipação secundária (adaptado de *A Review of Laxative Therapies for Treatment of Chronic Constipation in Older Adults*¹⁰).

SISTEMA AFECTADO	CAUSAS POSSÍVEIS
Gastrointestinal	Síndrome do Cólon Irritável
	Diverticulite
	Doenças rectais e anais
	Hemorroidas
	Fissuras anais
	Tumores
	Volvo intestinal
	Sífilis
	Tuberculose
	Infecções helmínticas
	Linfogranuloma venereum
	Doença de Hirschsprung
	Metabólico e endócrino
Hipotiroidismo	
Panhipotiroidismo	
Feocromocitoma	
Hipercalcemia	
Excesso de glucagon entérico	
Relacionadas com a Gravidez	Motilidade intestinal diminuída
	Aumento de absorção de fluido no colon
	Mudanças de dieta
	Hidratação inadequada
	Dieta pobre em fibras
	Uso de sais de ferro
Neurológico	Doenças do sistema nervoso central
	Trauma cerebral (especialmente da medula)

	Lesão medula espinhal
	Acidentes cerebrovasculares
	Doença de Parkinson
Psicogénico	Doenças psiquiátricas
	Ignorar ou adiar a vontade de evacuar
Cardíaco	Insuficiência Cardíaca Congestiva
Gerais	Desidratação
	Doentes acamados ²⁰
Provocadas por medicação	Ver tabela 3

Tabela 4. Medicções reconhecidas como causa de obstipação (adaptado de *Optimal Treatment of Chronic Constipation in Managed Care: Review and Roundtable Discussion*)

MEDICAÇÕES RECONHECIDAS COMO CAUSA DE OBSTIPAÇÃO³

Analgésicos

Inibidores da síntese de Prostaglandinas

Opiáceos

Anticolinérgicos

Anti-histamínicos

Agentes usados na Doença de Parkinson (ex. bentrópina, trihexyphenidyl)

Fenotiazinas

Antidepressivos tricíclicos

Antiácidos compostos por carbonato de cálcio ou hidróxido de alumínio

Sulfato de Bário

Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Clonidina

Diuréticos (excepto os poupadores de potássio)

Bloqueadores ganglionares

Preparações de Ferro

Bloqueadores musculares (d-tubocurarina, succinilcolina)

Anti-inflamatórios não esteroides

Anticonvulsivantes

Levodopa

Simpaticomiméticos

Poderá ainda existir um grupo de doentes que se descrevem como obstipados, mas não cumprem os critérios de definição da doença, os doentes que usam laxantes diariamente ou frequentemente, tendo por isso um padrão de evacuações normal. Neste grupo, devido à auto-medicação torna-se difícil avaliar a extensão da doença.²¹

d. Fisiopatologia no Idoso (influência do processo de envelhecimento)

Actualmente considera-se que as alterações na motilidade do cólon e na fisiologia que predis põem os doentes ao desenvolvimento da obstipação crónica não se encontram relacionados com o envelhecimento, mas apresentam-se como uma consequência de factores extrínsecos ligados ao processo de envelhecimento. Estudos que se debruçaram sobre a fisiologia do cólon nos idosos demonstraram mudanças intrínsecas que podem predispor ao desenvolvimento de obstipação crónica neste grupo etário, entre elas encontram-se:

-redução do número de neurónios no plexo mioentérico e disfunção da sua resposta a estímulos directos¹⁷, resultando progressivamente em disfunção mioentérica;

-aumento de deposição de colagénio no colon esquerdo, levando a alterações na *compliance* do recto e colon e a dismotilidade;

-redução da amplitude dos impulsos nervosos na camada muscular circular do colon, levando a falta de coordenação motora dos segmentos.

-aumento da fixação das endorfinas plasmáticas aos receptores intestinais em pessoas com mais de 60 anos.

Para além disto, alterações da função anorectal também têm sido apontadas nos idosos, embora estas raramente provoquem obstipação sem a presença de outros factores.¹² Entre estas alterações encontram-se: diminuição das pressões de repouso e máxima do esfíncter anal, provavelmente devido a diminuição da massa muscular e da contractilidade, concomitantemente à deterioração do nervo pudendo, associada a disfunção do pavimento pélvico em mulheres idosas; diminuição da pressão máxima de constrição e perda de elasticidade da parede rectal; à realização de defecografia em mulheres idosas verificou-se uma maior frequência de incapacidade de evacuação rectal, devido a abertura insuficiente do angulo rectoanal, em comparação com pacientes do sexo feminino jovens; degeneração fibro-adiposa e aumento da espessura do esfíncter interno anal.²

Quanto a mudanças na motilidade do cólon, estas não têm sido demonstradas em vários estudos nos idosos, embora exista um estudo que considera a existência de diminuição do trânsito intestinal, no entanto este facto não têm sido verificado em outros estudos.

No caso do doente idoso é comum a presença de polimedicação, algumas das medicações mais usadas por este grupo etária podem ser o factor que despoleta a obstipação crónica, na Tabela 4.³ encontram-se referidas as medicações que podem causar o supracitado. Quanto a este aspecto, de realçar os anti-inflamatórios não esteróides que se encontram associados a aumentado de risco de perfuração intestinal, devido a obstipação crónica. Por sua vez, medicações anti-colinérgicas reduzem a contractilidade do músculo liso intestinal e têm sido associadas a uso diário de laxantes em pacientes institucionalizados.²² No que concerne aos antagonistas dos canais de

cálcio, também eles muito usados neste grupo etário, encontram-se associados a dismotilidade rectosigmoideia e podem levar a obstipação severa, especialmente nos pacientes medicados com nifedipina e verapamil.²

Relativamente à influência do aspecto nutricional no processo de desenvolvimento de obstipação crónica no idoso, segundo Vargas-García et al.⁵, após a realização de um estudo comparativo entre idosos com e sem obstipação crónica, avaliando o tipo de alimentação, o estado nutricional e a sua actividade física, verificou-se que os doentes que realizavam actividade física regular apresentavam uma menor prevalência de obstipação crónica. Quanto à actividade física recomenda-se a realização de exercício aeróbio pelo menos um dia por semana, com intensidade moderada, sendo que a realização de exercício 2 a 6 vezes por semana reduz o risco de obstipação em 35%. Para além disto, o estudo supracitado referiu a necessidade de um regime alimentar rico em alimentos de todos os grupos alimentares, sendo esta mudança mais importante do que uma dieta rica em fibras.

Por fim, vários estudos que analisaram a prevalência da obstipação crónica concluíram que entre os factores de risco da mesma se encontram a raça, o estatuto socioeconómico, grau académico, utilização de medicação e diverticulose.²³

e. Impacto económico e qualidade de vida

O impacto da terapia da obstipação crónica no idoso é difícil de quantificar devido ao uso de produtos sem necessidade de receita médica. No Reino Unido é estimado que o custo anual do NHS seja cerca de 42 milhões de libras.⁸

Um estudo recente revelou que os custos directos dos doentes com obstipação crónica eram o dobro do que os do grupo controlo (\$63,591 vs \$24,529).²⁴

A presença de obstipação crónica afecta a vida quotidiana, os idosos afectados classificam a sua saúde mais baixa do que os idosos sem qualquer problema gastrointestinal. Para além disto, a presença de obstipação crónica encontra-se associada com impactação fecal, incontinência fecal e até perfuração do colon.

Paralelamente ao absentismo e restrições presentes na vida quotidiana, a obstipação crónica tem um impacto significativo na qualidade de vida (QOL) relacionada com a saúde. Num estudo recente com 2870 doentes como amostra, provenientes de 7 países, a obstipação crónica foi associada a deterioração da qualidade de vida (QOL). O impacto negativo na qualidade de vida é semelhante ao observado em pacientes com doenças como a diabetes, doenças coronárias, depressão ou DRGE. O estudo mostrou também que existe uma maior deterioração da qualidade de vida (QOL) no sexo feminino do que no sexo masculino.³ Doentes com obstipação crónica secundária a disfunção do pavimento pélvico apresentam ainda uma maior deterioração da qualidade de vida (QOL) e stress psicológico do que doentes com obstipação crónica devido a trânsito lento.²⁵

f. Diagnóstico e investigação








Ao avaliar idosos com obstipação crónica é necessário realizar uma anamnese e um exame físico completos, uma vez que podem ser úteis na determinação da origem dos sintomas e causas subjacentes. Cada doente deve ser avaliado individualmente dependendo do seu estado médico e psicossocial no momento da avaliação, devendo, por isso, a avaliação ser adaptada a cada doente.²

No que concerne à anamnese, primeiramente devemos determinar a natureza dos sintomas. A história dos sintomas é o pilar na identificação da obstipação crónica primária. Devemos começar por compreender o que está a tentar ser transmitido pelos

doentes quando se classificam como obstipados, obtendo outros dados importantes como consistência das fezes, necessidade de esforço extra ou de manobras manuais para proceder à evacuação. Os sintomas presentes entre movimentos intestinais alterados como dor abdominal, distensão abdominal e sensação de mal-estar devem também ser pesquisados, uma vez que a sua presença pode indicar Síndrome do Cólon Irritável em vez de obstipação crónica primária. O padrão de movimentos intestinais difere de pessoa para pessoa, sendo importante obter informação acerca do padrão intestinal, incluindo a frequência de evacuações semanais.⁷ Para além disto, a consistência das fezes é o elemento mais importante a ser pesquisado, uma vez que é um indicador fidedigno na avaliação do trânsito do colon. O padrão de consistência das fezes deve ser categorizado de acordo com a Escala de Bristol (Figura 3⁷), esta escala classifica a consistência fecal em sete tipos. O tipo 1 é consequência de trânsito do colon lento, com uma duração de cerca 100 horas. Contrariamente, o tipo 7 representa o trânsito do colon mais rápido, com duração de 10 horas. A Escala de Bristol é muito usada como ferramenta de avaliação do

trânsito do colon, tendo sido validada em diversos estudos como apresentando uma significativa associação com a quantidade de fezes evacuadas, esforço e vontade de defecar, para além de se ter demonstrado de fácil compreensão para os doentes.²⁶

Figura 3. Escala de Bristol (adaptado de *Management of Chronic Constipation in The Elderly*)⁷

Tipo 1		Pequenas bolinhas duras, separadas como coquinhos (difícil para sair).
Tipo 2		Formato de língua encaroçada, com pequenas bolinhas grudadas.
Tipo 3		Formato de língua com rachaduras na superfície.
Tipo 4		Alongada com formato de salsicha ou cobra, lisa e macia.
Tipo 5		Pedaços macios e separados, com bordas bem definidas (fáceis de sair).
Tipo 6		Massa pastosa e fofa, com bordas irregulares.
Tipo 7		Totalmente líquida, sem pedaços sólidos.

Ao avaliar os doentes com obstipação primária é importante reconhecer a presença de disfunção do pavimento pélvico inicialmente ao realizar a anamnese, porque este tipo de doentes não têm uma boa resposta à terapia *standard* da obstipação. A presença de história de esforço exagerado à evacuação e necessidade de manobras manuais são associados a disfunção do pavimento pélvico.⁷

Após a abordagem dos sintomas e a da sua história é importante compreender e pesquisar causas subjacentes ao aparecimento dos mesmos. Devemos questionar o doente quanto ao seu estilo de vida, uma vez que alguns factores relacionados com o mesmo podem ter um papel do desenvolvimento da obstipação crónica no idoso, como explicado como explicado anteriormente. Para além disto, devemos também procurar informação quanto à medicação tomada pelo doente, uma vez que várias medicações podem causar obstipação crónica secundária, muito comum neste grupo etário dada a polimedicação, como explicado anteriormente (Tabela 4.³). Perante sinais ou sintomas de obstrução à anamnese, pode ser usado Raio-X simples na definição magnitude da obstrução e presença ou não de megacólon.¹²

Posteriormente, devem ser pesquisados sinais de alarme, uma vez que no grupo etário em estudo a obstipação crónica encontra-se associada a um maior risco de disfunções orgânicas. A história familiar deve ser pesquisada, com especial atenção a antecedentes de doenças inflamatórias intestinais ou neoplasia do cólon. A presença de vários sintomas, como aparecimento ou agravamento da obstipação, sangue nas fezes, perda de peso, febre persistente, anorexia, náusea e vômitos deverão levar a uma maior investigação⁷, dado serem considerados sintomas de alarme pela American Society of Gastroenterology como pode ser verificado mais à frente neste trabalho Tabela 5.²⁷.

Quanto ao exame físico, este deve ser realizado sempre, uma vez que pode ser identificada uma doença sistémica que pode ser a causa de obstipação secundária

(Tabela 3.¹⁰). A examinação abdominal deve ser realizada por completo. À investigação, a pele abdominal deve ser observada cuidadosamente, uma vez que uma cirurgia abdominal prévia pode causar danos em vários nervos, como o sistema nervoso visceral, sistema nervoso entérico e o nervo pudendo, que podem ter um papel crítico na função do cólon e do pavimento pélvico. Para além disto, os sons peristálticos intestinais devem ser explorados, uma vez que anormalidades neste campo podem indicar a presença de doenças orgânicas. Quanto à palpação, devemos procurar a existência de massas ou espessamentos na investigação de obstipação crónica nos idosos.⁷

Por sua vez, quanto à examinação rectal, esta deve ser sempre realizada na examinação de doentes idosos obstipados cronicamente. O doente deve encontrar-se relaxado e posicionado em decúbito lateral esquerdo com os joelhos flectidos. Primeiramente, deve ser observada a região perianal, uma vez que a presença de fissuras, hemorroidas ou massas deve ser pesquisada antes de realizar a examinação rectal. Para além disto, a inspecção da área perianal pode revelar a presença de disfunções como impactação fecal. Ao realizarmos a examinação rectal, ambos os esfíncteres anais (interno e externo) devem ser analisados. O tónus do esfíncter anal interno deve ser examinado, uma vez que as disfunções do mesmo, incluindo tónus elevado ou relaxamento incompleto, podem indicar disfunção do pavimento pélvico. Quanto ao esfíncter anal externo, também é importante proceder à sua examinação e pode ser avaliado pedindo ao doente que o contraia voluntariamente. É, ainda, necessário verificar a presença do reflexo do esfíncter externo estimulando a pele perineal através de um toque leve, a ausência deste reflexo pode indicar dano neurológico.⁷

Acompanhado o processo de obtenção da anamnese completa e examinação física deverão ser pedidos alguns exames laboratoriais, principalmente com o objectivo

de excluir doenças graves, incluindo neoplasia, ainda no estadio inicial. No entanto, existem dados limitados que suportem estas recomendações ou um consenso quanto aos exames que devem ser realizados. A maioria dos estudos que apoiam a realização destes exames recomendam que sejam pedidos os seguintes testes laboratoriais: hemograma com plaquetas, glicose sérica, hormona estimulante da tiróide (TSH), creatinina e electrólitos. O papel da realização de endoscopia na avaliação da obstipação crónica é controverso. Num estudo retrospectivo com uma amostra de 563 doentes com obstipação submetidos a vigilância para neoplasia do colon verificou-se uma taxa de detecção semelhante entre a amostra com obstipação crónica e os doentes assintomáticos.³ As guidelines relativas à realização de endoscopia da American Society of Gastroenterology não recomendam a adopção de colonoscopia de rotina nos doentes com obstipação crónica¹¹, excepto na presença de características ou sinais de alarme apresentados na Tabela 5.²⁷ As características e sinais de alarme podem indicar a presença de uma doença orgânica subjacente como causa da obstipação crónica, pelo que devem ser estudados recorrendo aos métodos mais indicados.²⁷

Tabela 5. Características e sintomas de alarme (adaptado de *Treating Chronic Constipation. How Should We Interpret the Recommendations?*²⁷)

Características e sintomas de alarme

Anamnese	Perda ponderal
	Sintomas nocturnos
	Hemorragia rectal
	Sangue oculto nas fezes
	História familiar de:
	-Neoplasia gastrointestinal
	-Doença Celíaca
	-Doença Inflamatória Intestinal
	Mudança súbita no movimento intestinal após os 50 anos
	Exame Físico

	palpação, artrite
Exames Laboratoriais	Anemia
	Leucocitose
	Velocidade de Sedimentação aumentada
	Resultados bioquímicos sanguíneos alterados
	Resultados de medição de hormonas tiroideias alterados

Em doentes com obstipação crónica refractária ao tratamento *standard*, a avaliação do trânsito do cólon e do funcionamento do pavimento pélvico podem ser úteis, para que possamos adoptar uma melhor opção terapêutica e conferir uma melhor qualidade de vida a estes doentes. Neste caso, os doentes devem ser encaminhados para uma consulta da especialidade. Estes procedimentos incluem os 5 exames representados na Figura 4.^{3,7,27,28}

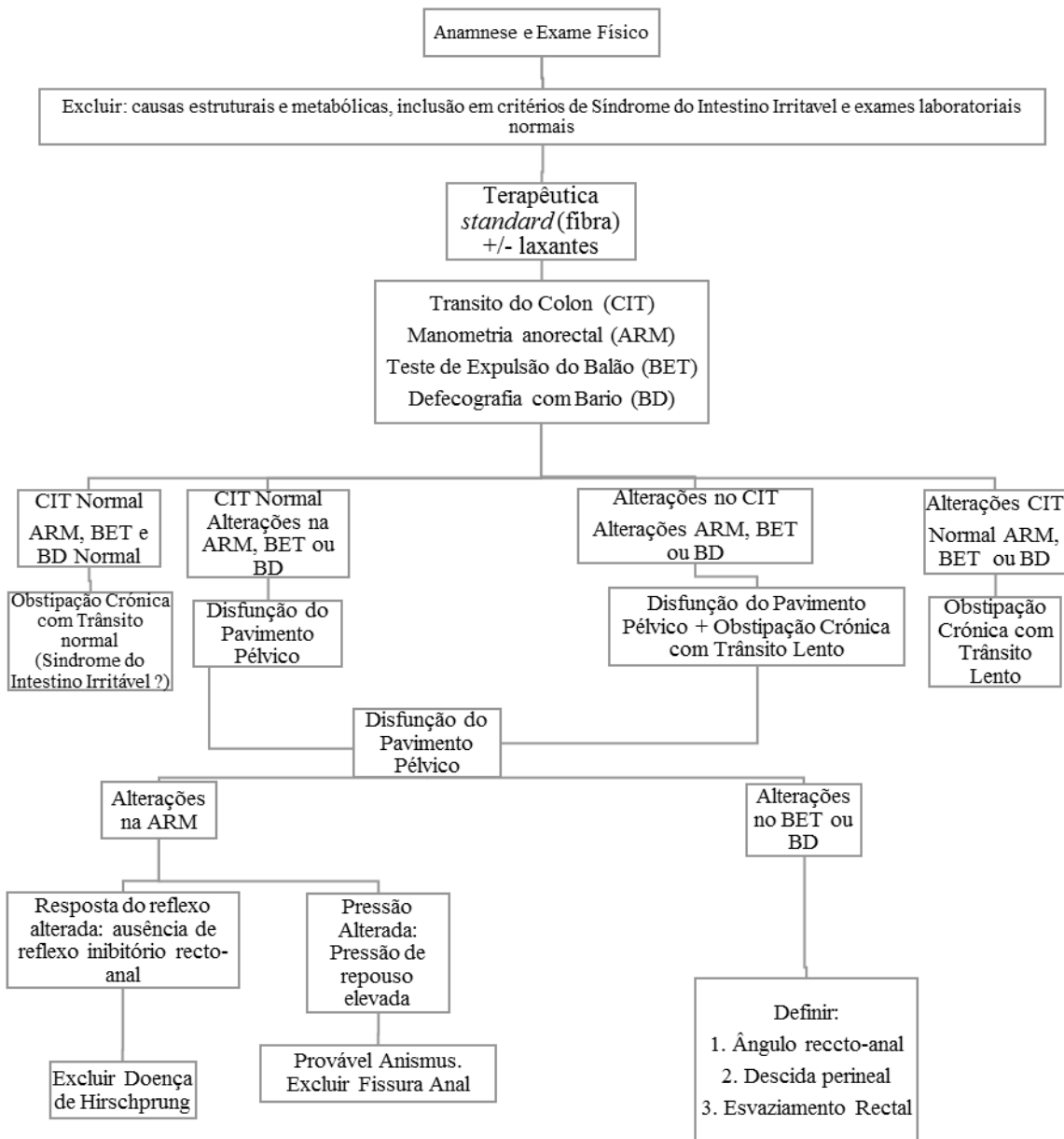
Figura 4. Exames a realizar em obstipação crónica refractária^{3,7,27,28}

Transito do Colon	<ul style="list-style-type: none"> • Método mais simples de avaliar o trânsito do colon, envolve a ingestão de uma cápsula que contem marcadores radiopacos e, posteriormente a realização de um raio-x simples do abdomen 5 dias após a ingestão dos marcadores. • Este teste é especialmente útil na diferenciação entre trânsito normal ou lento. • A radio-nucleo-cintigrafia apresenta-se como outra opção na avaliação do trânsito do colon, no entanto este exame não se encontra disponível em todos os locais, dado o seu custo mais elevado e a sua duração de realização mais prolongada. • Exame barato e facilmente disponível. • Útil para identificar os diferentes tipos de obstipação crónica primária e adequar tratamento.
Teste de expulsão do Balão	<ul style="list-style-type: none"> • Inserção de um balão de latex no recto, posteriormente insuflado com ar ou com água. É pedido ao doente que evacue o balão. Quando o doente não consegue expelir o balão em 60 segundos, estamos perante uma situação sugestiva de disfunção do pavimento pélvico. • avaliação simples e económica da capacidade do doente em expulsar fezes simuladas.
Ressonância Magnética pélvica dinâmica	<ul style="list-style-type: none"> • Este exame permite a avaliação anatómica funcional durante a defecação, assim sendo pode identificar dissenergia do pavimento pélvico e, também, defeitos anatómicos que causam dificuldades de passagem rectais e obstruem a defecação.
Manometria Anorectal	<ul style="list-style-type: none"> • Exame conduzido através da inserção de um balão com um cateter sensível à pressão, até ao canal anal. • Permite avaliação capacidade sensorial rectal, reflexos anorectais, <i>compliance</i> rectal e pressão dos esfínteres durante a expulsão e em repouso.
Defecografia	<ul style="list-style-type: none"> • Semelhante a RMN dinâmica. A defecografia avalia o funcionamento da região ano-rectal assim como disfunções anatómicas, como por exemplo rectocele, prolapso rectal interno. • Pode ser realizada por radiografia ou cintigrafia. O método cintigráfico é bom para avaliar o ângulo anorectal e medir a descida do pavimento pélvico durante a defecação., no entanto não detecta disfunções anatómicas com uma boa sensibilidade, sendo por isso usado o método radiográfico na avaliação da função do músculo rectal. • Para a avaliação da função defecatória completa, anatomicamente e funcionalmente, a defecografia radiográfica deverá ser realizada com um enema de bário.

De todos os doentes submetidos a esta pesquisa exaustiva, apenas em 50% é determinada a causa da obstipação. ⁹

A *American Gastroenterological Association* desenvolveu um algoritmo (Figura 4.²⁶¹¹) que permite a definição do próximo passo a ser dado pelo médico de acordo com os resultados dos exames diagnósticos mencionados na Figura 4.^{3, 273,28}.

Figura 5. Algoritmo de diagnóstico na obstipação crónica refractária (adaptado de *American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation*)¹¹



g. Complicações

A obstipação crónica pode levar a problemas de saúde adicionais. As seguintes complicações estão, por vezes, associadas à obstipação crónica:

- Hemorroidas que podem ser causadas por esforço, podem ser categorizadas em internas e externas e podem causar sangramento rectal.

- Impactação fecal, refere-se à acumulação de fezes secas e duras no cólon ou recto, levando a uma obstrução. Esta complicação apresenta-se como a razão mais comum de hospitalização na obstipação crónica.

- Volvo ocorrendo torsão ou *looping* que pode ameaçar a vida do doente

- Ulceras, podem ser causadas pela pressão exercida pelas fezes endurecidas no colon ou recto levando a hemorragia ou até perfuração do intestino.

- Prolapso rectal, pode ser causado por enfraquecimento dos ligamentos e músculos no recto e resulta na protusão de tecido rectal.

- Fissuras anais, que correspondem a soluções de perda de continuidade na região rectal e podem causar sangramento rectal, dor aquando da passagem das fezes e presença de sangue nas fezes.

- Incontinência fecal, pode ser causada por disfunção do pavimento pélvico ou incapacidade de controlar os músculos da zona rectal.

- Diarreia, que pode ocorrer quando a obstrução causa a libertação de fezes aquosas.²

As complicações mais comuns são incontinência e impactação fecal. A impactação fecal pode levar a retenção urinária e risco de infecções urinárias aumentado, apresentado uma maior prevalência entre os doentes com deterioração cognitiva ou sensorial, como doentes institucionalizados com Doença de Alzheimer.¹²

h. Terapêutica

Como referido em Muller-Lissner et al.²⁹, existem várias concepções erradas relativamente à obstipação e as suas opções terapêuticas, entre as quais a autointoxicação, hormonas sexuais, hipotiroidismo e dieta pobre em fibras como causas;

aumento do volume de fluidos e exercício como opções de tratamento válidas e laxantes como nocivos para o colon e factores de risco de neoplasia do colon. Para além disto, outros factores complicam o diagnóstico e tratamento, como: a dificuldade de definição de obstipação crónica e a sua disparidade entre médico e doente, a distinção entre obstipação aguda/ocasional e crónica muitas vezes inexistente, a obstipação crónica considerada um sintoma em vez de uma doença, a prevalência e o impacto não são levados em conta, as dúvidas por parte do médico quanto ao método que deve utilizar no diagnóstico e às opções terapêuticas adequadas a cada doente, devido à falta de *guidelines* objectivas.

Os objectivos terapêuticos no caso do tratamento da obstipação crónica passam pelo alívio dos sintomas, normalização dos movimentos intestinais e melhoria da qualidade de vida dos doentes, com efeitos adversos diminutos. A escolha terapêutica deverá ser individualizada para cada doente, dependendo das causas e das co-morbilidades que o atingem.¹²

O tratamento deve começar pela instituição de medidas não farmacológicas, incluindo mudanças de estilo de vida, mudanças no regime alimentar, implementação de actividade física e terapia hidratante. No que concerne à abordagem farmacológica, a utilização de fibra e laxantes apresentam-se como as formas mais comuns de tratamento inicial, de acordo com vários estudos.⁷

Para além disto, o tratamento deve ser direccionado à causa subjacente de obstipação crónica, procurando a sua correcção, se possível.

1. Terapêutica não-farmacológica

A medida mais útil e lucrativa passa pela revisão no doente idoso da lista de medicação e, quando possível, deve-se proceder à substituição do tipo de medicação que

causa a obstipação por uma substância alternativa.²⁰ Esta análise poderá ser facilitada e com obtenção de melhores resultados em doentes polimedicados pela utilização de métodos como o “método do saco”, onde o doente coloca todos os medicamentos que toma num saco para posterior avaliação pelo médico.

A adopção de outras medidas, como intervenções no regime alimentar, actividade física, treino intestinal e terapia hidratante é abaixo abordada. Existem apenas alguns estudos com qualidade suficiente que se debruçaram sobre estas temáticas, sendo que a maioria não reconhece benefício na utilização destas medidas. No entanto, a aplicação destas medidas é recomendada com base em estudos observacionais.¹²

1.1. Terapia hidratante

A desidratação é frequentemente associada como factor de risco de obstipação, tendo vindo a ser associada em estudos observacionais com a presença de trânsito intestinal lento. No entanto, não existem estudos controlados ou revisões sistemáticas que aconselhem a toma de fluídos na obstipação crónica. Dada a população em estudo neste trabalho, é importante proceder de forma cuidadosa em doentes com falência renal ou cardíaca aquando da reposição de fluídos.¹²

Segundo Kurniawan et al.⁷, recomenda-se a ingestão de dois litros de água diariamente (aproximadamente oito copos de água) nos doentes idosos que sofrem de obstipação crónica, excepto nas situações em que existe restrição de fluídos. Para além disto, os doentes idosos obstipados cronicamente devem ser aconselhados a evitar bebidas com efeitos diuréticos, entre as quais café, chá ou bebidas alcoólicas, uma vez que predispõem o agravamento da obstipação crónica.

1.2. Actividade física

Os dados relativos à relação entre a actividade física e a obstipação crónica nos idosos são limitados. Alguns estudos observacionais sugerem efeito protector, enquanto dados provenientes de estudos intervencionais são contrários. Contudo, baixos a moderados níveis de exercícios encontram-se associados a uma variedade de benefícios na saúde do doente.

Como já referido anteriormente, segundo Vargas-García et al.⁵, após a realização de um estudo comparativo entre idosos com e sem obstipação crónica, avaliando o tipo de alimentação, o estado nutricional e a sua actividade física, verificou-se que os doentes que realizavam actividade física regular apresentavam uma menor prevalência de obstipação crónica. Quanto à actividade física recomenda-se a realização de exercício aeróbio pelo menos um dia por semana, com intensidade moderada, sendo que a realização de exercício 2 a 6 vezes por semana reduz o risco de obstipação em 35%.

1.3. Treino comportamental

Relativamente ao treino comportamental, este deve ser considerado no controlo da obstipação crónica no idoso. A obstipação é considerada um reflexo condicionado, sendo que a maioria das pessoas procede a evacuação fecal aproximadamente à mesma hora todos os dias. Assim sendo, os idosos devem ser motivados à realização da evacuação fecal a uma hora certa e regular, de preferência de manhã ou após as refeições, quando o movimento intestinal é mais propício. Para além disto, o treino intestinal é também útil na prevenção de fezes duras, que também predis põem ao desenvolvimento ou agravamento da obstipação particularmente nos idosos.⁷

1.4. Terapia alimentar

Alimentos com elevado conteúdo em fibra, por exemplo: farelo, grãos integrais, nozes e vegetais são recomendados no controlo da obstipação crónica, no entanto, uma

dieta pobre em fibra, não deve ser considerada imediatamente a causa de obstipação crónica.²⁸ A ingestão de 20 a 30 gramas de farelo de trigo é frequentemente recomendada como dose inicial, a aplicação desta recomendação torna-se limitada devido à fraca tolerância por parte dos doentes, dado os sintomas de distensão abdominal e flatulência.¹⁹ Para a obtenção de eficácia máxima, diversos estudos recomendam a toma de suplementos de fibra antes da refeição, o que será abordado posteriormente neste trabalho.⁷

A melhor forma de adicionar fibra ao regime alimentar consiste em realizar mudanças subtis nos alimentos ingeridos normalmente, evitando os sintomas que causam fraca adesão. Assim sendo, o objectivo é aumentar a ingestão de fibra lentamente em cerca de 5 gramas por dia todas as semanas até que o valor indicado seja atingindo. Outras formas alternativas de aumentar a ingestão de fibra incluem a incorporação de sumo de ameixas ou ameixas na dieta do doente. Dois estudos aleatórios recentes demonstraram a eficácia, na promoção de movimentos intestinais espontâneos e alívio de sintomas relacionados com a obstipação, em mulheres de meia-idade com obstipação leve a moderada através do uso de ameixas ou sumo de ameixas comparativamente à utilização de psyllium (abordado mais à frente neste trabalho).²

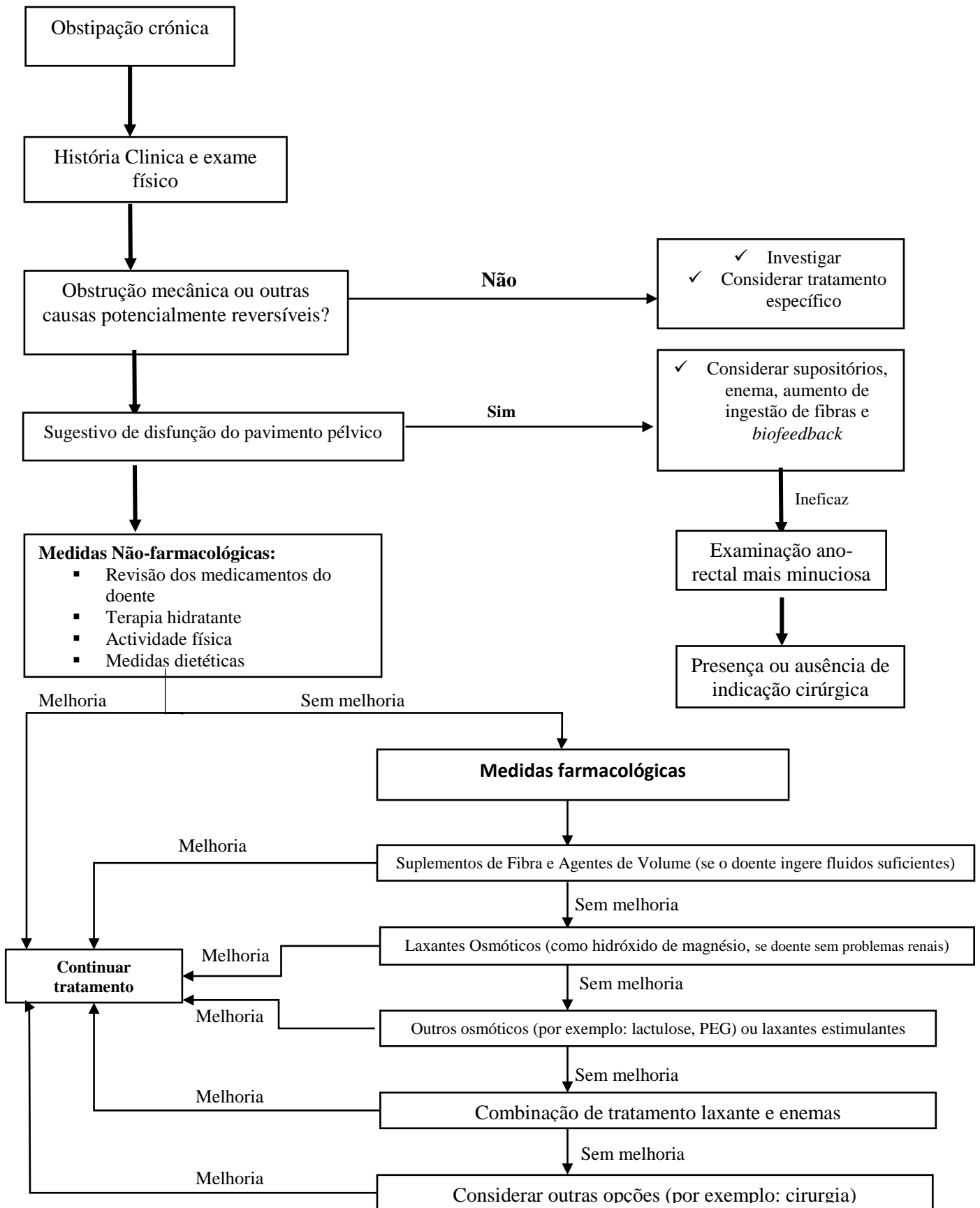
Em doentes com megacólon idiopático ou outras causas de dilatação do cólon a suplementação alimentar com fibra deve ser evitada, estes doentes exigem um regime alimentar restrito quanto a fibras, com a utilização regular de laxantes ou enemas procurando minimizar a retenção e impactação fecal. Se o doente for identificado como tendo impactação fecal, esta deve ser removida antes do início da terapia com base em fibras.¹²

Para além da introdução no regime alimentar de alimentos ricos em fibra, também alimentos que contêm carboidratos complexos, como ameixas, tâmaras ou melão podem ajudar na normalização dos movimentos intestinais, como já referido.⁹

Actualmente, têm sido introduzidos no controlo da obstipação crónica os probióticos. De acordo com a FAO (*Food and Agriculture Organization*), os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, proporcionam benefícios para a saúde do hospedeiro. Dois géneros de probióticos, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, que podem ser encontrados no iogurte, têm sido amplamente estudados quanto ao seu papel na melhoria dos sintomas de obstipação crónica. Estudos recentes demonstraram que a administração *Bifidobacterium lactis* DN-173010 e *Lactobacillus casei* Shirota pode melhorar o tempo de trânsito intestinal nos doentes idosos obstipados. Num estudo recentemente realizado em doentes com obstipação crónica residentes em lares foi demonstrado que a adição de bactérias ácido-lácteas (LAB) ao tratamento *standard* dos doentes, levou a um aumento da frequência de evacuação e a uma melhoria quanto ao tipo e quantidade de fezes, permitindo também a regularização do hábito de defecação. No estudo foram usados os seguintes suplementos de LAB: *Lactobacillus acidophilus*, *Pediococcus pentosaceus* e *Bifidobacterium longum* SPM1205. Para além disto, o mesmo estudo afirma a utilidade das LAB na prevenção e tratamento da doença, atuando a nível intestinal através da inibição de actividades enzimáticas nocivas, como as realizadas pela tritofanase e urease, pela diminuição do pH intestinal, síntese de vitaminas e níveis de colesterol sanguíneo. A média de idades do estudo foi de 77 anos, no entanto, existe necessidade de estudos de maior dimensão e qualidade uma vez que só envolveu dezanove doentes e não apresentou um grupo de controlo.³⁰

2. Terapêutica Farmacológica

Figura 6. Algoritmo do tratamento da obstipação crónica no idoso (adaptado de *The Treatment of Chronic Constipation in Elderly People*²⁰)



2.1.Laxantes

2.1.1. Suplementos de Fibra e Agentes de Volume

Os principais agentes desta categoria encontram-se presentes desde há algum tempo, sendo eles o psyllium e farelo (naturais) e metilcelulose, e policarbofil de cálcio (sintéticos), apresentando um período de início de acção de dois a três dias O mecanismo de acção que lhes é comum consiste no aumento das propriedades absorventes de água e do peso e consistência das fezes, levando a uma aceleração da propulsão luminal. Normalmente, são compostos que levam vários dias a funcionar e os doentes obstipados são frequentemente encorajados à ingestão de líquidos, com o objectivo de evitar obstrução mecânica. Estes agentes actuam através de um aumento da motilidade gastrointestinal, levando à diminuição do tempo de trânsito do colon (um aumento relativo de 1.4 nos movimentos intestinais por semana em comparação com o placebo, com intervalo de confiança 95%).²⁰

Entre os efeitos secundários mais comuns encontram-se a flatulência e distensão abdominal e, mais raramente, obstrução intestinal. Os efeitos adversos comuns são atribuídos a degradação bacteriana, sendo mais comuns com o uso de agentes de volume naturais. Quando usada a metilcelulose, uma fibra semissintética, os efeitos são menos acentuados e com o uso de policarbofil, um polímero sintético do ácido acrílico, tornam-se praticamente inexistentes.¹²

Apesar de usados de forma rotineira como opção terapêutica de primeira linha, estes agentes não são úteis em todos os doentes, sendo isto particularmente evidente nos doentes com trânsito intestinal lento ou com disfunção do pavimento pélvico, uma vez que apenas 20 a 37% demonstram melhorias após 6 semanas de tratamento com suplemento de psyllium. ² Para além disto, é importante mencionar um estudo que investigou a relação entre a resposta clínica ao tratamento com suplementos de fibra e o

trânsito intestinal numa amostra de 149 doentes (a idade mediana de 53 anos, com idades a variar de 18 a 81 anos) com obstipação crónica. Apenas os doentes obstipados com trânsito intestinal normal, melhoraram, enquanto a maioria dos doentes com trânsito lento ou disfunções defecatórias não mostraram melhoria.²⁰ Um estudo realizado demonstrou que a utilização de um suplemente de fibra, neste caso o “*Fiber 7*” permite uma redução do uso de laxantes em doentes institucionalizados. Neste citado estudo, foi introduzido na dieta dos doentes o suplemento “*Fiber 7*”, um pó sem sabor, composto por aveia, milho, legumes, soja e fibra de maçã, administrado 2 vezes por dia, com um custo mensal de 3 dólares por doente. Do ponto de vista farmacoeconomico, este estudo demonstrou uma poupança mensal de 3.50 dólares por doente e o facto de a sua toma não depender da dentição do doente permitiu a sua utilização em larga escala. No entanto, torna-se muito pertinente a realização de estudos de maior escala utilizando este suplemento e a adição de um grupo de controlo para que se possam tirar conclusões mais concretas quanto à sua utilidade.³¹

Relativamente ao psyllium (ispaghula) é um derivado da película de revestimento de *Plantago ovata*. Em doentes idosos residentes em lares, o psyllium e o policarbofil de álció mostraram um efeito similar na melhoria da frequência das evacuações, da consistência das fezes e da facilidade de defecação. Um estudo duplamente cego, aleatório e multicêntrico, comparou o psyllium ao docusato de sódio (*stool softener*) quanto aos seus efeitos na frequência das evacuações, no conteúdo hídrico fecal e no total de fezes evacuadas, concluindo a existência de um melhor desempenho do psyllium nos critérios atrás apresentados. No entanto, a idade mediana da amostra em estudo foi de 37,2 anos e os efeitos adversos não foram comentados, não podemos assim extrapolar quanto ao psyllium que este seja uma melhor opção terapêutica do que o docusato sódio nos idosos.¹²

No que concerne ao farelo recebeu uma recomendação de grau C de Ramkumar e Rao³² e uma recomendação de grau B da *ACG Chronic Constipation Task Force*.³³ Alguns estudos acerca da eficácia do farelo foram realizados em populações de idosos. Num estudo com doentes institucionalizados com idades superiores a 70 anos, o efeito de 0.5 a 1.5 gramas de farelo na obstipação foi comparado aos efeitos observados no recurso a um regime alimentar normal. Houve um decréscimo no recurso a laxantes em doentes com um suplemento de farelo, mas os doentes adquiriram uma maior resistência ao uso de enemas e supositórios.¹²

Quanto à metilcelulose, esta recebeu uma recomendação de grau C de Ramkumar e Rao³² e uma recomendação de grau B da *ACG Chronic Constipation Task Force*.³³

No geral, apesar do baixo nível de evidência, existe um consenso quanto à utilização de fibra e agentes de volume como o primeiro passo na maioria dos doentes com obstipação de trânsito normal. No entanto, a necessidade de manter uma boa hidratação para prevenção de impactação fecal torna necessário uma monitorização próxima da sua eficácia, especialmente em doentes mais frágeis e durante a época com temperaturas mais elevadas.²⁰ Na revisão sistemática realizada pelo *American College of Gastroenterology* foi reportado que apenas o psyllium aumentava a frequência de evacuação (recomendação grau B)³³. A Ramkumar and Rao, usando os parâmetros da *US Preventive Services Task Force*, consideraram a existência de evidência de segurança e eficácia do policarbofil de cálcio (recomendação grau B), mas menos evidência no caso do psyllium, metilcelulose e farelo (recomendação grau C).³²

Apesar de considerados seguros, os agentes de volume podem ter interações com outros medicamentos quando tomados com concomitantemente. Vários estudos reportaram uma redução na eficácia de vários medicamentos, entre eles a varfarina, digitalis, diuréticos poupadores de potássio, salicilatos e antibióticos.⁷

Nos doentes que não mostram melhoria devemos, inicialmente, aumentar a frequência de toma e maximizar a dosagem, caso não se verifiquem melhorias, devemos optar por outros agentes.

2.1.2. Laxantes Osmóticos

Laxantes Osmóticos são agentes hiperosmolares que causam secreção de água para o lumen intestinal por actividade osmótica, levando a fezes menos duras e a um aumento da propulsão. Neste grupo, encontram-se laxantes salinos (sulfato de magnésio, citrato de magnésio, hidróxido de magnésio e fosfato de magnésio), açúcares mal absorvidos (sorbitol, lactulose), macrogol (PEG-polietilenoglicol) e supositórios de glicerina.¹²

Os componentes individuais diferem quanto ao seu perfil, efeitos adversos e eficácia, principalmente devido às diferenças que apresentam quanto à sua digestão pelas bactérias do cólon.²⁰ O início da acção dos laxantes osmóticos varia entre 0.5 a 48 horas, os laxantes salinos podem iniciar acção dentro de 0.5 a 3 horas, enquanto açúcares mal absorvidos e PEG demoram cerca de 24 a 48 horas. Têm sido reportadas disfunções electrólíticas (hipermagnesénia, hiperfosfaténia, hipercalcémia, hiponatrémia e hipocaliémia), hipovolémia e diarreia devido ao uso de laxantes osmóticos, no entanto a incidência destes efeitos adversos não é conhecida. Elevadas doses de PEG podem levar a diarreia, náusea, distensão abdominal, flatulência e cólicas.¹² Laxantes salinos e sais de magnésio não devem ser usados em doentes em falência renal, hepática ou cardíaca. Um estudo aleatório controlado comparativo entre a lactulose e o sorbitol em idosos demonstrou a inexistência de diferenças na eficácia laxativa. O custo do sorbitol é geralmente mais baixo, o que o torna uma escolha comum em muitos doentes.⁹

Quanto aos sais de magnésio, estes receberam grau de recomendação C na revisão de Ramkumar e Rao³² e uma recomendação grau B da *ACG Chronic Constipation Task Force*.³³ Apenas um estudo se debruçou sobre a eficácia de leite de magnésio (hidróxido de magnésio) em doentes com obstipação crónica, as suas conclusões são difíceis de interpretar, dada a inclusão de múltiplos períodos que se sobrepunham. A *ACG Chronic Constipation Task Force* considerou não ser possível determinar uma recomendação relativamente ao mesmo, dada a baixa qualidade do estudo citado anteriormente. Para além disto, o uso de magnésio nos idosos é limitado pelos efeitos adversos como flatulência, cólicas e toxicidade por excesso de magnésio. Mais se acrescenta, a preocupação na faixa etária em questão, muitas vezes polimedicada, devido à interferência na absorção de diversas medicações, entre essas encontram-se: tetraciclina, dioxina, clorpromazina, e isoniazida. Como já referido anteriormente, a hipermagnesémia tem maior incidência nos doentes em falência renal. A própria hipermagnesémia pode causar ileus paralytico, o que por si só pode levar a um agravamento da obstipação. Não existem, no que concerne ao sulfato de magnésio, estudos que o avaliem.¹² Assim sendo, apesar de se apresentarem como agentes com um baixo custo de aquisição, a utilização de compostos de magnésio deve ser estudada em cada doente.

Relativamente ao sorbitol, este é um açúcar alcoólico não absorvido, que exerce efeito osmótico no cólon. Um estudo realizado em doentes institucionalizados com demência com o objectivo de descrever a relação custo-eficácia, concluiu-se que a utilização de sorbitol na obstipação crónica permite uma diminuição de 27 a 55% do custo de outras terapias. Assim sendo, quanto à eficácia quando substituída a lactulose pelo sorbitol, esta mantém-se e permite uma maior diminuição do custo inicial.³⁴ Quanto

à dor abdominal e à flatulência, estas mostraram-se igualmente frequentes em ambos os agentes, estes efeitos adversos podem limitar a tolerabilidade na medicação do doente.¹³

No que concerne à lactulose, esta recebeu uma recomendação de grau B de Ramkumar e Rao³² e recomendação grau A da *ACG Chronic Constipation Task Force*³³. A lactulose é um dissacarídeo sintético não absorvido metabolizado pelas bactérias do cólon em ácido láctico e outros ácidos inorgânicos, que por sua vez são absorvidos pela mucosa intestinal. O efeito osmótico da lactulose ocorre geralmente após 48 a 72 horas e leva a um aumento da peristalse do cólon. Os principais efeitos adversos da lactulose são distensão abdominal, flatulência e hipocaliémia. Um estudo realizado entre doentes residentes em lares com uma idade média de 84.7 anos verificou-se uma eficácia superior da lactulose comparativamente ao placebo. Quando comparada com a PEG, a lactulose apresenta-se como menos eficaz e como tendo mais efeitos adversos.¹²

No que toca à PEG, recebeu recomendação grau A em ambas as revisões sistemáticas de Ramkumar e Rao³² e *ACG Chronic Constipation Task Force*.³³ A PEG (polietilenoglicol) é um laxante isso-osmótico que se liga às moléculas de água, não é absorvido e não é metabolizado pelas bactérias do colon. Existem diferentes preparações com pesos moleculares variáveis entre 3000 a 4000kDa. A perda electrolítica é improvável quando PEG é usada em pequenos volumes (10-30 gramas) como laxante. O volume de fezes aumenta e a sua consistência torna-se menos dura, levando a um aumento da peristalse. Vários estudos demonstraram a eficácia da PEG, no entanto, muitos poucos incluíram especificamente doentes idosos. Um estudo realizado em doentes com obstipação crónica secundária à toma de medicação demonstrou a eficácia e segurança da PEG no tratamento deste tipo de obstipação crónica, quando as medicações que os doentes estão a realizar não podem ser interrompidas.³⁵

Entre os efeitos adversos da PEG encontram-se náusea, vômitos, diarreia, flatulência e cólicas abdominais. Para além disto, edema agudo do pulmão tem sido referido em doentes que usam a PEG, o mecanismo desta reacção adversa não se encontra explicado, mas pensa-se que as propriedades osmóticas da PEG podem induzir edema pulmonar quando aspiradas para os pulmões. A utilização da PEG em soluções electrolíticas deve ser cuidadosamente aplicada em doentes com elevado risco de aspiração, como doentes idosos com doença de Parkinson ou paralisia supranuclear.¹² Uma preocupação adicional encontra-se em observação, após um estudo ter verificado uma diminuição do valor sérico do folato, num subgrupo de 61 doentes sujeitos a tratamento durante 6 meses. O significado clinico desta observação é incerto, no entanto, alerta-nos para um cuidado extra ao administrar PEG nos doentes malnutridos e frágeis, que já se encontram em risco de deficiência de folato.²⁰ Os doentes preferem preparações sem electrólitos, as preparações electrolíticas são principalmente indicadas quando são medicados com elevados volumes, como no caso de limpeza do cólon antes da realização de colonoscopia ou cirurgia. Recentemente, estudos a longo termo, confirmaram a manutenção de eficácia da PEG até 24 meses de tratamento.¹³ Um estudo aleatório, duplamente cego e multicêntrico comparou PEG 3350 com electrólitos com a PEG 4000 (cada grupo com doentes tratados com dosagem *standard* e dosagem máxima) em 266 doentes de meia-idade, apesar de a idade não se encontrar na faixa etária em estudo, os resultados merecem menção. Cerca de dois terços dos doentes reportou a primeira defecação durante o primeiro dia de tratamento e, em todos os grupos, verificou-se um aumento na frequência das evacuações entre as duas e as quatro semanas. A consistência das fezes também foi melhorada em todos os grupos de tratamento, mas com uma maior incidência no grupo a receber uma dose *standard* de PEG 3350 com electrólitos, o que poderá indicar uma maior eficácia quando usada a dosagem *standard*.²⁰

Quanto ao custo e eficácia, um estudo de análise de decisão verificou que a PEG 3350 reduziu os custos e duplicou a eficácia de tratamento comparativamente aos dentes medicados com lactulose.³⁶ Esta conclusão foi também reiterada por um estudo multicêntrico e aleatório realizado em hospitais geriátricos, com um *follow-up* de 3 meses, onde se concluiu que apesar de ser 2.5 vezes mais cara do que a lactulose, a PEG mostrou-se melhor quanto à relação custo/eficácia.²⁰

No geral, os laxantes osmóticos encontram-se entre as formas mais eficazes de tratamento da obstipação crónica. Apesar da existência de dados escassos quanto a esta doença em doentes idosos, PEG apresenta-se como uma boa solução, eficaz e relativamente bem tolerada. Para além disto, não é conhecida qualquer interação com outra medicação, o que é muito benéfico nesta faixa etária.

2.1.3. Laxantes Estimulantes

Os laxantes estimulantes causam contrações musculares rítmicas a nível intestinal, actuando no plexo nervoso do músculo liso intestinal e diminuindo a absorção de água e electrólitos no intestino grosso. O resultado final da conjugação destas funções leva a um aumento da motilidade intestinal.² O seu início de acção varia normalmente entre 6 a 12 horas.³ Estes agentes receberam uma recomendação grau C de Ramkumar e Rao³² e uma recomendação grau B da *ACG Chronic Constipation Task Force*³³. Devido a escassez de dados, ambas as revisões sistemáticas concluíram não existe evidência suficiente para se poder atribuir uma recomendação relativamente à eficácia dos laxantes estimulantes na obstipação crónica.³³

Actualmente, os laxantes estimulantes incluem as antraquinonas (senna, cascara sagrada e aloé), derivados do difenilmetano (picosulfato de sódio e bisacodil), óleo de castor (obsoleto devido ao risco de malabsorção, desidratação e pneumonia lipóide) e

phenolphthalein (retirado do mercado por ser carcinogénico). O seu início de acção demora, normalmente, entre 8 a 12 horas, no entanto doentes mais frágeis podem ter uma resposta mais demorada.¹² Estes agentes são normalmente tomados antes de dormir e podem causar diarreia, cólicas, reacções alérgicas, dor abdominal e hepatotoxicidade. Os laxantes estimulantes apresentam um perfil de segurança menos favorável do que os outros laxantes.^{3,12} Colon catártico, um síndrome caracterizado pela dilatação do colon e pela perda de haustrização, tem sido reportado em doentes medicados com laxantes estimulantes.¹² Para além disto, os produtos de senna podem levar a uma perda de coloração da urina e o seu uso crónico pode causar *melanosis coli* (uma pigmentação castanho-preta da mucosa do cólon). Esta disfunção não leva a neoplasia do cólon e é reversível ao longo do tempo, após a descontinuação do uso dos produtos de senna. Nos doentes que têm como efeito adverso diarreia significativa, pode ocorrer desequilíbrio electrolítico.³ Permanece incerto se os laxantes estimulantes causam ou não danos estruturais permanentes no colon, apesar disso a sua prescrição diminuiu nos últimos anos devido à suspeição de que possam causar danos no sistema nervoso entérico.^{7,20}

Quanto às antraquinonas (senna e cascara), estas não são absorvidas e são convertidas pelas bactérias do cólon na sua forma activa. Dois estudos compararam a combinação senna-fibra à lactulose em doentes residentes em lares com obstipação crónica (média de idades 82 e 83 anos) verificando-se que a combinação senna-fibra é mais eficaz que a lactulose. Não foram encontradas diferenças quanto aos efeitos adversos nos estudos.¹² Para além de significativamente mais eficaz do que a lactulose nos idosos, a combinação de senna com fibra tem um menor custo de aquisição e mostra eficácia quando usada a longo prazo.^{9,36}

Relativamente aos derivados de difenilmetano, estes incluem bisacodil e o picosulfato de sódio. O bisacodil encontra-se disponível nas formas oral e supositório,

sendo que a última é útil o tratamento dos doentes com atraso defecatório (*outlet-delay*). O início da acção, da forma oral, varia entre 6 a 12 horas e, da forma supositória, entre 15 a 30 minutos. Embora a biodisponibilidade sistémica seja muito baixa, os supositórios podem causar irritação rectal, devendo por isso ser evitado o uso diário.²⁰

Por sua vez, o picosulfato de sódio é hidrolisado pelas enzimas das bactérias colónicas e afecta apenas o cólon, estimulando a mucosa do cólon e induzindo movimentos peristálticos no mesmo. O seu início de acção varia entre as 6 e 12 horas.²⁰ Um estudo recente realizado durante quatro semanas, comparou o picosulfato com o placebo, demonstrando que o picosulfato melhora a função intestinal, os sintomas e a qualidade de vida.³⁷

No geral, os laxantes estimulantes mostram-se mais eficazes do que o placebo, mas a preocupação quanto aos seus efeitos adversos torna-os agentes de segunda linha, a utilizar quando tratamentos por agentes de volume e fibra ou laxantes osmóticos falharam.²⁰

2.1.4. *Stool softeners*

Agentes laxantes que tornam as fezes menos duras e as lubrificam, parecem ser mais eficazes do que o placebo no aumento da frequência de movimentos intestinais e na melhoria sintomática geral, no entanto os dados são limitados.¹²

Os *stool softeners* receberam um grau de recomendação C de Ramkumar e Rao³² e um grau de recomendação B da *ACG Chronic Constipation Task Force*³³. Neste grupo encontram-se docusato de sódio, docusato de cálcio, sulfosuccinato e parafina líquida, não sendo recomendados actualmente no tratamento da obstipação. O seu nível de evidência quanto à eficácia é limitado e a parafina líquida tem efeitos adversos marcantes (redução da absorção de vitaminas solúvel em gorduras e risco de pneumonia lipóide

após aspiração.²⁰ O ducosato apresenta eficácia questionável, tendo vindo a ser associado ao desenvolvimento de *soiling* nos idosos e é, por isso, não recomendada a sua utilização nesta faixa etária.¹²

A utilização terapêutica dos *stool softeners* deve ser limitada aos doentes em que o esforço defecatório excessivo ou a defecação dolorosa se devem a fissuras anais ou hemorroidas (causa primária de obstipação)⁹. Num estudo multicêntrico, duplamente cego, realizado durante duas semanas, verificou-se que o uso de psyllium (5.1 gramas, duas vezes por dia) foi mais eficaz do que o ducosato de sódio (100 mg, duas vezes por dia) no aumento da frequência evacuatória.³

Na Tabela 6. encontram-se resumidas as características clínicas e farmacoeconómicas da terapêutica tradicional da obstipação crónica: dos suplementos de fibra e volume, laxantes osmóticos e estimulantes e *stool softeners*, para que se possa realizar uma comparação mais fácil entre os mesmos.

Tabela 6. Tratamento da obstipação crónica: agentes de volume, laxantes osmóticos e estimulantes e *stool softeners*. (Adaptado de *Treating Chronic Constipation, How Should We Interpret the Recommendations?*²⁷, *Current and future therapies for chronic constipation*¹³ e *Optimal Treatment of Chronic Constipation in Managed Care: Review and Roundtable Discussion*³)

Tipo de Laxante	Exemplos	Mecanismo de acção	Dose	Custo Mensal	Início de acção	Possíveis feitos adversos
Suplementos de Fibra e Agentes de volume	Fibra natural	Aumentar o volume das fezes e diminuir a sua consistência através da retenção de água nas fezes.	Psyllium: titulado até 30g por dia em várias doses	Psyllium: \$1.71-\$10.26	Psyllium e metilcelulose: 12-72 h Policarbofil de cálcio: 24-48 h	Flatulência, obstrução esofágica, obstrução intestinal, má-absorção de cálcio e ferro
	Psyllium					
	Fibra semissintética		Metilcelulose: titulado 6g por dia em várias doses	Metilcelulose: \$8.62-\$27.49		
	Metilcelulose					
	Policarbofil de cálcio			Policarbofil: \$7.92-\$31.69		
Fibra sintética						

			Policarbofil: titulado até 4g por dia em várias doses			
Laxantes Osmóticos	Laxantes salinos (sulfato de magnésio, citrato de magnésio, hidróxido de magnésio e fosfato de magnésio), Açúcares mal absorvidos (sorbitol, lactulose), Macrogol (PEG 3350 - polietilenoglicol) Supositórios de glicerina	Reter água no lumen intestinal através de um gradiente osmótico	Hidróxido de Magnésio : 30-60 ml diários Polietilenoglicol: 17g por dia Lactulose : 25-30 ml (2 vezes por dia)	Hidróxido de Magnésio: \$11.41-\$22.82 Polietilenoglicol: \$25.26 Lactulose : \$18.72-\$37.44	Salinos: 0.5-3 horas Açúcares mal absorvidos: 24-48 h Polietileno glicol: 24-48 h	Salinos: desequilíbrios eletrolíticos (por exemplo: hipermagnesemia, hiperfosfatemia, hiponatremia, hipocaliemia) podem ocorrer. Usar com especial cuidado em doentes com função renal ou cardíacas comprometidas. Açúcares mal absorvidos: diarreia, cólica abdominal, flatulência. Polietilenoglicol: cólicas, dispepsia, prurido, flatulência Doses elevadas podem provocar diarreia e
Laxantes Estimulantes	Derivados de difenilmetano Bisacodil Atraquinonas Senna	Aumento da actividade e peristáltica intestinal, actuando no plexo nervoso do músculo liso intestinal; Causam irritação local da mucosa intestinal; Diminuem a absorção de água e eletrólitos no colon	Senna: 8.6-30 mg (2 vezes por dia) Bisacodil : 10-15mg por via oral diário 10 mg por via rectal – supositório - diário	Senna: \$8.11-\$48.60 Bisacodil : \$4.74-\$7.10 \$37.48	Bisacodil: 6-12 h Senna:6-12 h	Desequilíbrios electrolíticos (por exemplo: hipocaliémia), desconforto e cólicas abdominais, potencial de uso em excesso/abuso. O nível sérico de potássio encontra-se baixo em doentes que se encontram medicados comparativamente aos que não se encontram. As cólicas/dores abdominais são 3 vezes mais fortes do que nos doentes medicados com placebo. Estes efeitos adversos podem ser minimizados através da selecção correcta do doente que os pode utilizar e da dosagem.
<i>Stool</i>	Docusato	Aumenta	Docusato	Docusato	1-3 dias	Cólicas abdominais e

<i>softeners</i>	Docusato de cálcio Parafina líquida	m a interação entre a água e as fezes	de sódio: 50-100 mg (2 vezes por dia) Docusato de cálcio: 240 mg diários	de sódio:\$2.93-\$5.87 Docusato de cálcio: \$6.29		irritação da garganta (formação de líquido)
------------------	--	---------------------------------------	---	--	--	---

2.2. Emolientes

Os emolientes promovem o movimento das fezes ao longo dos intestinos, amolecendo e revestindo as fezes, os óleos minerais são o exemplo mais comum. O uso crónico de emolientes pode diminuir a absorção de vitaminas solúveis na gordura (A,D,E e K) e, também, de algumas medicações. Infelizmente não existem estudos com grupo placebo que permitam estabelecer conclusões acerca destes agentes. Nos idosos, a aspiração deste agente pode causar pneumonia lipóide.³⁷ Em algumas situações o óleo mineral pode extravasar pelo ânus e contribuir para a incontinência fecal.⁹

Num estudo realizado em doentes institucionalizados, procedeu-se à administração durante 3 dias de óleo de castor, os doentes em questão já se encontravam obstipados há mais de 10 anos. O referido estudo concluiu que a administração de óleo de castor não teve efeito no número de movimentos defecatórios ou quantidade de fezes, mas diminuiu a consistência das fezes, o esforço para evacuar e o sentimento de evacuação incompleta diminuíram, permitindo, assim, um alívio sintomático dos doentes.³⁸ Este produto, óleo de castor é utilizado em alguns hospitais nos EUA. Enquanto enemas e supositórios, como referido no ponto 2.4., são procedimentos invasivos, causam desconforto, desequilíbrios electrolíticos, em que o doente se encontra dependente de terceiros para a sua administração, o óleo de castor permite o controlo dos sintomas da obstipação crónica e a melhoria da qualidade de vida dos doentes.³⁸

2.3. Agentes Procinéticos

Esta classe de medicamentos amplifica a motilidade gastrointestinal ao aumentar a coordenação das contrações das paredes digestivas. Esta acção é mediada pela estimulação dos nervos colinérgicos intrínsecos no tracto gastrointestinal, através da activação dos receptores 5-HT₄ da serotonina. A principal indicação para a utilização desta classe tem sido o tratamento de disfunções motoras funcionais do tracto gastrointestinal superior, como doença do refluxo gastro-esofágico, dispepsia crónica e gastroparesia.²⁰ No entanto, mais recentemente o potencial terapêutico desta classe tem sido aplicado na obstipação crónica, com o aparecimento de vários novos compostos entre os quais o tegaserod, prucalopride e o cisaperide.¹²

Quanto ao cisaperide, composto derivado de benzamida, este agente foi um dos primeiros agonistas dos receptores 5-HT₄, que apresenta também propriedades agonistas para os receptores 5-HT₃. Tem sido usado para disfunções gastrointestinais superiores e tem demonstrado promover a peristalse a nível do cólon e induzir a defecação. No entanto, o cisaperide foi retirado do mercado nos Estados Unidos da América e noutros países em 2000, devido a graves efeitos adversos cardíacos (torsades de pointes e arritmias ventriculares). Este efeito não se encontra relacionado com as propriedades agonistas do cisaperide nos receptores 5-HT₄, mas sim com o bloqueio dos canais de potássio hERG no músculo ventricular e nas fibras de purkinje.¹³ Para além disto, apresentava interacções medicamentosas com os inibidores do citocromo P450 3A4 (por exemplo, macrólidos e nefazodona), o que se tornava uma limitação ao seu uso em doentes idosos. Este agente não deve ser utilizado no tratamento da obstipação crónica em nenhum doente.²⁰

No que concerne ao Tegaserod, receptor agonista de outra classe química – aminoguanidinas, este agente é um agonista selectivo parcial dos receptores 5-HT₄, que

foi amplamente usado no tratamento da obstipação crónica até 2007, altura em que deixou de ser recomendada a sua utilização em idosos. O Tegaserod modula o conteúdo de fluido através da libertação de cloro para as células do colon pela adenosina ciclina monofosfato.¹² Nas revisões sistemáticas de Ramkumar e Rao³² e da *ACG Chronic Constipation Task*³³ recebeu uma recomendação de grau A, uma vez que ambas datam anteriormente à descoberta dos efeitos adversos cardiovasculares do Tegaserod em 2007.

Vários estudos aleatórios com grupo controlo têm demonstrado que o Tegaserod pode promover a motilidade no intestino delgado e no cólon. Para além disso, alguns estudos demonstram que, também, contribui para a melhoria sintomática, assim como da qualidade de vida, quando comparado com o placebo.⁷ Não foram encontradas interações entre o tegaserod e os principais medicamentos prescritos, assim como se verificou que não necessitou de ajustamento de dose em doentes com disfunção renal ou hepática.²⁰

Inicialmente o Tegaserod era considerado seguro, apenas associado a efeitos adversos moderados, particularmente diarreia. No entanto, estudos pós-venda revelaram a sua associação a um aumento significativo do número de incidentes isquémicos cardiovasculares, entre os quais enfarte do miocárdio, angina instável e AVC, quando comparado com o placebo. Estes efeitos adversos ocorreram particularmente em doentes com factores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular prévia. Como o envelhecimento por si próprio se encontra associado a um aumento do risco cardiovascular, o Tegaserod não é recomendado no tratamento da obstipação em idosos desde 30 de Março de 2007, altura em que foi retirado do mercado pela *Food and Drug Administration* (FDA).³⁶ Em Julho de 2007 a FDA recomendou a utilização do Tegaserod apenas em doentes cronicamente obstipados com menos de 55 anos e sem qualquer risco cardiovascular ou problema cardiovascular prévio.⁷ No entanto, após 8

meses este programa restritivo de acesso acordado entre o produtor e a FDA foi reavaliado e o produto foi retirado voluntariamente do mercado em Abril de 2008.³ O Tegaserod nunca foi aprovado na União Europeia.¹²

Relativamente ao prucalopride, este medicamento é um agonista do receptor 5-HT₄, extremamente selectivo, também ele pertencente a uma outra classe química (derivado de benzofenona carboxamida) e rapidamente biodisponível com uma actividade mínima nos outros receptores da serotonina. Este composto actua acelerando o trânsito intestinal, de forma dose-dependente, em indivíduos saudáveis e em doentes com obstipação crónica.³⁹ O metabolismo do prucalopride não ocorre no CYP 3A4, possuindo por isso menos potencial de interacção medicamentosa do que outros agonistas dos receptores 5-HT₄.²

A segurança e eficácia do agente foram avaliadas em 4 estudos recentes⁴⁰⁻⁴³, todos eles aleatórios, com grupo controlo, duplamente cegos e multicêntricos, que demonstraram a eficácia do prucalopride no tratamento da obstipação crónica. Um destes estudos centrou-se especificamente em doentes acima dos 65 anos de idade e concluiu que o prucalopride tinha efeitos benéficos no aumento de movimentos intestinais, resolução sintomática, melhoria da qualidade de vida, apresentando-se como uma alternativa segura e tolerada por esta faixa etária.⁴³ Nenhum destes estudos encontrou diferenças entre os grupos, quanto a análises bioquímicas sanguíneas, análise da urina, sinais vitais, alterações no ECG ou alterações hematológicas.²⁴ Uma análise recente concluiu que não existem diferenças de eficácia clinicamente significantes entre a dosagem de 2mg ou 4mg por dia de prucalopride. Os efeitos adversos reportados mais comuns são: dor de cabeça, náusea e diarreia.³

O prucalopride encontra-se aprovado para utilização na União Europeia e existe interesse em obter a sua aprovação para utilização nos Estados Unidos. Na União

Europeia encontra-se aprovado na dosagem de 2mg, no tratamento de obstipação crónica em mulheres que não responderam à terapêutica com laxantes. Nos doentes idosos a dose recomendada é de 1 mg, o que se deve a uma maior biodisponibilidade com o avançar da idade, uma vez que o medicamento é excretado na urina.⁴⁴ De realçar, o facto de terem sido realizadas investigações extensas quanto à segurança cardiovascular deste fármaco, incluindo um estudo em idosos institucionalizados, que demonstrou a ausência de potencial arritmogénico do fármaco em questão.⁴⁵ Apesar disto, mantêm-se dúvidas quanto ao facto de o prucalopride prolongar ou não o intervalo QT ou contribuir para a incidência de eventos cardiovasculares vasoespásticos, sendo, por isso, necessária uma maior informação.³⁶

Do ponto de vista farmacoeconómico, o custo de um tratamento de 28 dias com prucalopride 1-2 mg no NHS (*National Health System*) é de 29-60 libras por doente, comparativamente a 7 libras quando é utilizada psyllium, ou até 19 libras com macrogol ou 9 libras por um laxante estimulante.⁴⁴

O velusetrag (TD-5108) e o naronapride (ATI-7505) são novos agonistas seletivos dos receptores 5-HT₄, encontrando-se neste momento em desenvolvimento tendo em vista o tratamento da obstipação crónica. Um estudo recente aleatório, com grupo de controlo, durante 4 semanas com velusetrag (15, 30 ou 50 mg diariamente) reportou boa eficácia e tolerância nos doentes com obstipação crónica idiopática, no entanto não foi realizado na faixa etária em estudo. Num estudo farmacodinâmico o naronapride (ATI-7505) demonstrou acelerar o trânsito do colon em voluntários saudáveis e, mais recentemente, nos estudos de fase 2 mostrou benefícios clínicos.²² Tendo em conta a sua selectividade para os receptores 5-HT₄ e muito baixa selectividade para os outros receptores e os canais como hERG, podem vir a ser duas soluções no tratamento da obstipação crónica nos idosos, com baixo potencial de efeitos adversos

cardiovasculares e com perfis de segurança favoráveis.⁴⁶ Apesar disto, é necessário um maior estudo destes agentes, dos seus efeitos adversos e a realização de estudos na faixa etária em questão para que se tornem alternativas válidas.

No que concerne à eritromicina, apesar de se apresentar como um potente estimulante gastrointestinal (dado ser um agonista do receptor da motilina), a distribuição dos receptores de motilina não sugere que a eritromicina possa ter um efeito significativo na motilidade do colon. A utilização de eritromicina é, também, limitada pela sua fraca biodisponibilidade quando aplicada por via oral. Outros macrólidos têm sido desenvolvidos mas nenhum foi aprovado no tratamento da obstipação.¹²

Na Tabela 7. encontram-se as principais características dos medicamentos atrás descritos, para uma melhor compreensão e fácil comparação entre os mesmos.

Tabela 7. Medicamentos novos e emergentes para tratamento da obstipação crónica (Adaptado de *Current and future therapies for chronic constipation*)¹³

Classe do Medicamento	Medicamento	Mecanismo de Acção	Estado
Agonista dos receptores 5-HT4	Prucalopride	Estimulação da peristalse do colon e intestino	Aprovado na Europa e Suíça. Estudos na região Ásia-Pacífico a decorrer.
Agonista dos receptores 5-HT4	Velusetrag Naronapride	Estimulação da peristalse do colon e intestino	Fase 3 de investigação
Secretor no colon	Lubiprostone	Activação do canal CC12	Aprovado nos EUA e Suíça
Secretor no colon	Linaclotide	Activação do canal CFTR através de agonismo pelo recptor guanilato cinase tipo C	Fase 3 finalizada
Antagonista dos receptores opióides	Metilnaltrexona	Inibição periférica dos receptores mu opióides, reverte os efeitos secundários dos analgésicos	Aprovado nos EUA e Europa para o tratamento de obstipação crónica induzida por opióides

		opióides	em doentes com doença avançada
Antagonista dos receptores opióides	Alvimopan	Inibição periférica dos receptores mu opióides, reverte os efeitos secundários dos analgésicos opióides	Fase 3 de estudos para o tratamento da obstipação induzida por opióides

2.4.Enemas e supositórios rectais

Apesar de pouco estudados de uma forma formal, quer os enemas quer os supositórios são amplamente usados no tratamento da obstipação crónica nos idosos.¹² Os enemas induzem movimentos intestinais através da distensão do recto e do cólon, enquanto os supositórios ajudam a iniciar e/ou facilitar a evacuação. Por exemplo, uma abordagem diária combinada de administração de lactulose com supositório de glicerina e, uma vez por semana, um enema de água corrente mostrou-se eficaz ao atingir o esvaziamento rectal completo e ao prevenir a incontinência relacionada com a impactação fecal em alguns idosos institucionalizados. Taxas de sucesso similares foram obtidas através da utilização combinada de um laxante e um supositório em doentes que sofreram um AVC.¹¹¹² Idosos que sofrem de problemas de mobilidade podem beneficiar, ocasionalmente, de enemas para evitar impactação fecal.^{7,12,20}

Enemas de água corrente podem ser úteis na desimpactação aguda e apresentam-se como alternativa mais segura para uso irregular. A evacuação fecal ocorre 2 a 5 minutos após a administração.²⁰

Relativamente aos enemas de fosfato, estes apresentam um efeito laxativo devido às suas propriedades osmóticas, no entanto, hiperfosfatémia e hipocalcémia podem ocorrer caso o enema fique retido. Quando usados frequentemente podem ocorrer cólicas abdominais e diarreia. Em doentes em insuficiência renal, aguda ou crónica, estes

enemas não devem ser administrados dado o risco de hiperfosfatemia. O enema de espuma de sabão causa danos na mucosa rectal e necrose, devendo, por isso, não ser considerado como uma hipótese.²⁰

No que concerne aos supositórios de glicerol, estes estimulam a secreção rectal através de uma acção osmótica, despoletando o reflexo defecatório. O seu início de acção ocorre em poucos minutos. O glicerol pode, também, ser usado para evitar esforço excessivo aquando da passagem das fezes. Quando ocorre uma utilização prolongada pode provocar irritação anorectal.²⁰

2.5. Outros tratamentos Farmacológicos

2.5.1. Colchicina

A colchicina é uma substância alcalóide normalmente usada para o tratamento da gota aguda e da febre familiar mediterrânea. No entanto, a diarreia é um efeito adverso comum, cujas características têm levado à exploração do seu potencial como opção terapêutica na obstipação crónica. Na revisão sistemática de Ramkumar e Rao³² recebeu recomendação de grau C, concluindo que não existe evidência suficiente para a sua utilização no tratamento da obstipação crónica. Nos estudos realizados até agora não têm sido detectados efeitos adversos graves, sendo apenas frequente o relato de dores abdominais. Um estudo de 8 semanas controlado em doentes com obstipação por trânsito intestinal lento, a colchicina em dose de 1 mg mostrou-se superior ao placebo ao melhorar a severidade da obstipação.⁴⁷ De realçar, que ainda não foram realizados estudos focados na faixa etária em estudo, o que torna mais difícil a avaliação da colchicina como uma opção terapêutica nos idosos cronicamente obstipados.¹²

Existe a possibilidade de existência de um papel importante na utilização de colchicina no tratamento de doentes com Doença de Parkinson e obstipação¹² e nos

doentes cronicamente obstipados após colectomia com ileorectostomia para tratamento de inércia do colon.⁴⁸

2.5.2. Loxiglumide

Loxiglumide é um antagonista dos receptores de colecistoquinina. Um estudo aleatório, duplamente cego e com grupo de controlo, com uma amostra de 21 idosos residentes em lares (idade média de 83 anos) com obstipação crónica, demonstrou uma melhoria na frequência das evacuações (3.9 por semana no grupo com placebo e 4.8 por semana no grupo de tratamento). Não foram encontrados efeitos adversos graves.¹²

2.5.3. Nizatidina

Quanto à Nizatidina, um antagonista do receptor H₂ da histamina tem sido reportado como amplificador na peristalse do colon em adultos jovens. No entanto, é necessária pesquisa futura para obtenção de mais informações quanto à sua aplicabilidade no tratamento da obstipação crónica e à sua utilização nos idosos com a doença.¹²

2.5.4. Misoprostol

Relativamente ao misoprostol, este recebeu uma recomendação de grau C de Ramkumar e Rao³². Este medicamento é um análogo sintético da prostaglandina, sendo usado na prevenção e tratamento de úlcera péptica causada pela administração de anti-inflamatórios não esteroides. O efeito adverso mais comum do misoprostol é a diarreia. Apenas um estudo aleatório avaliou a utilização de misoprostol no tratamento da obstipação crónica, reportando um aumento de tempo de trânsito do cólon e da frequência das evacuações quando comparado com o placebo.¹² No entanto, dada a sua pequena amostra de apenas 8 doentes não podem ser tiradas conclusões quanto a este

medicamento no tratamento da obstipação crónica. Assim sendo, torna-se necessário um maior estudo deste medicamento tendo em vista esse fim.

2.5.5. Neurotrofinas

Relativamente às neurotrofinas, estas estimulam o desenvolvimento, crescimento e funcionamento do sistema nervoso, permitindo uma aceleração do trânsito intestinal quando administradas subcutaneamente, em indivíduos saudáveis ou cronicamente obstipados.¹³ Num estudo em fase 2, aleatório, duplamente cego e controlado com grupo placebo, em que se procedeu à injeção subcutânea de neurotrofinas 3 vezes por semana, verificou-se um aumento de frequência dos movimentos intestinais e uma melhoria de outros parâmetros de avaliação dos doentes cronicamente obstipados.⁴⁹ Os principais efeitos adversos foram reacções no local da injeção e, alguns indivíduos, relataram flatulência, náusea e *flushing*. Outra preocupação prendeu-se com o facto de uma elevada proporção (50%) dos doentes a tomar NT3 9mg, três vezes por semana, desenvolverem anticorpos, mesmo que a resposta clínica se mantivesse nesses indivíduos.²⁰

De momento, esta classe de medicamentos não se encontra a ser desenvolvida no tratamento da obstipação crónica.

2.5.6. Antagonistas Opióides Periféricos para Obstipação induzida por Opióides

Dois antagonistas opióides periféricos foram recentemente aprovados pela FDA. Ambos demonstraram maior eficácia do que o placebo na reversão do aumento do tempo de trânsito gastrintestinal e obstipação secundários a medicação opióide. A incidência de efeitos adversos foi semelhante à que ocorreu com o placebo, variando de leve a moderada severidade.³ Apesar de promissores, estes fármacos necessitam de mais dados para determinar o seu papel concreto na terapêutica.

Quanto ao brometo de metilnaltrexona (*methylnaltrexone bromide*), em Abril de 2008, foi aprovado pela FDA no tratamento da obstipação crónica induzida por medicação opióide em doentes terminais, com doenças avançadas, como: cancro incurável, doenças cardíacas e pulmonares terminais e VIH. Este medicamento é um derivado da naltrexona, que não atravessa a barreira hemato-encefálica, actuando como um antagonista selectivo periférico dos receptores opióides sem actuar sobre os efeitos centrais, como ocorre com a analgesia. Os opióides interferem com o funcionamento normal intestinal, através do relaxamento das células do músculo liso intestinal, o que as impede de contrair normalmente.³

Após administração subcutânea, o início de acção é rápido (evacuação dentro de 4 horas em 48% dos doentes que tomam metilnaltrexona, comparativamente com 15% dos doentes medicados com placebo) a melhoria é mantida durante, pelo menos, 3 meses, durante o tratamento com metilnaltrexona administrada subcutaneamente a cada 2 dias.^{50,51} De realçar, que o referido medicamento não se encontra indicado em doentes com obstruções intestinais conhecidas ou apenas sob suspeição.¹³

Por sua vez, o alvimopan é oralmente administrado foi aprovado pela FDA em Maio de 2008 para uso pós-operativo em caso de ileus paralítico, com o intuito de acelerar o de recuperação gastrointestinal após ressecção parcial do intestino delgado ou cólon com anastomose primária.³

2.5.7. Secretores Intestinais

No que concerne ao lubiprostone (ácido gordo bi-cíclico), este é um activador do canal de cloro do tipo 2 dos enterócitos luminiais, que aumenta a secreção de fluido no epitélio do colon, permitindo, assim, uma maior facilidade na passagem das fezes.²⁷ Com base em estudos aleatórios realizados envolvendo adulto, o lubiprostone foi aprovado para o tratamento da obstipação crónica idiopática nos EUA em 2006 pela FDA em 2008

para o tratamento do Síndrome do Colon Irritável com obstipação. Na Europa encontra-se apenas aprovado na Suíça.¹³

Em dois estudos em fase 3, com duração de 4 semanas, a dose de lubiprostone de 24 µg duas vezes por dia, aumentou significativamente a frequência dos movimentos intestinais e permitiu o alívio sintomático dos doentes quando comparado ao grupo placebo. O efeito adverso mais comum foi a náusea (até 32% comparativamente com 3% no grupo a tomar placebo), levando até 5 % dos doentes a desistirem da medicação.^{52,53} No entanto dados quanto ao grupo etário abordado neste trabalho não se encontram disponíveis.¹² Assim sendo, o lubiprostone é a única opção terapêutica aprovada pela FDA para o tratamento prolongado da obstipação crónica idiopática em homens e mulheres adultos, encontrando-se também aprovado em doentes com idade superior a 65 anos com obstipação crónica.³

O lubiprostone e o linaclotide, apesar de actuarem segundo mecanismo diferentes, têm como objectivo principal comum o tratamento da obstipação crónica através da estimulação da secreção de fluido no colon.

Relativamente ao linaclotide, este composto encontra-se a ser estudado como hipótese terapêutica no tratamento do Síndrome do Cólon Irritável com obstipação crónica, obstipação crónica e outras doenças gastrointestinais. O linaclotide é um péptido aminoácido-14 e uma enterotoxina estável da *Escherichia coli* a elevadas temperaturas, para além disto é um agonista da guanilato ciclase tipo C, que é um receptor encontrado no epitélio do intestino. Após estimular este receptor no epitélio do colon é induzida a secreção de cloro e fluido através da produção de GMP cíclico.¹³ Na fase 2b de investigação, o linaclotide demonstrou aumentar os movimentos intestinais espontâneos completos. Não existiu efeito *rebound* quanto à obstipação e o efeito adverso mais comum foi a diarreia (dose-dependente).³

Por sua vez, o membro mais recente desta classe, o plecanatide (SP-304) é um análogo sintético da uroguanilina e encontra-se a ser estudado o seu papel no tratamento da obstipação crónica e do Síndrome do Colon Irritável com obstipação. Nos primeiros estudos, foi investigado quanto à sua segurança e eficácia, obtendo-se também dados satisfatórios quanto à melhoria sintomática dos doentes com obstipação crónica (como consistência, frequência, esforço e desconforto abdominal).⁵⁴

Na tabela 8 são sumariadas as propriedades do lubiprostone e linaclotide.

Tabela 8. Comparação entre os secretores intestinais lubiprostone e linaclotide (Adptado de *New treatment options for chronic constipation: Mechanisms, efficacy and safety*.⁵⁴)

CARACTERISTICAS	LUBIPROSTONE	LINACLOTIDE
Química	Ácido gordo bi-cíclico, denominado prostoná	14 amino-ácido peptídeo, análogo da guanilina
Receptor	Canal de cloro (CIC2), ? CFTR envolvido	Guanilato ciclase C com mediação da secreção pelo CFTR
Farmacodinâmica em humanos	Trânsito intestinal acelerado nos saudáveis	Trânsito do colon mais acelerado
Eficácia em estudos	Fase II e III em obstipação crónica e Síndrome do Colon Irritável com obstipação predominante	Fase IIB em obstipação crónica e Síndrome do Colon Irritável com obstipação predominante
Eficiência no mercado	Experiência clinica em prática	---
Arritmogenicidade	Sem actividade arritmogénica	Baixa biodisponibilidade e sem actividade arritmogénica
Segurança cardiovascular	Exame minucioso de alterações do intervalo QTc em indivíduos jovens	Exame minucioso de alterações do intervalo QTc em indivíduos jovens
Efeitos adversos mais comuns	Diarreia, náusea	Diarreia
Outras acções potenciais	Protecção da mucosa	Anti-neoplásico
Estado de Aprovação	FDA	---

CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; QTc: Corrected QT interval

Quanto ao A3309, este é um novo agente oral que inibe o transportador do ácido biliar e, conseqüentemente, aumenta o volume de bilis no colon. Isto permite uma aceleração do trânsito do colon, como demonstrado num pequeno estudo de fase 1b em doentes com obstipação crónica.⁵⁴

Num estudo duplamente cego, com grupo de controlo, realizado em 36 mulheres com obstipação crónica, 14 dias de tratamento com 20 mg de A3309 melhorou o trânsito do colon às 24 horas e melhorou, também, a consistência das fezes. Os doentes relataram melhorias quanto à consistência das fezes e ao esforço para evacuar. O esvaziamento gástrico em doentes tratados com A3309 mostrou-se mais lento do que no grupo placebo, no entanto este facto não foi relevante. Entre os efeitos adversos encontraram-se cólicas abdominais e dor em 36-50% dos doentes tratados com A3309.²⁴

Torna-se necessário a realização de mais estudos para que se determine a eficácia, o tempo de duração do efeito, os efeitos adversos possam ser melhor documentados e, por fim, para determinar se este agente pode ser uma opção no tratamento da obstipação crónica nos doentes em estudo neste trabalho.

3. Outras opções terapêuticas

3.1. Massagem Abdominal

No que concerne à massagem abdominal, este método não é considerado actual como um método viável no controlo sintomático da obstipação crónica, no entanto poderá ser um método a considerar, uma vez que pode ser realizada pelos próprios doentes, não-invasiva, sem efeitos adversos e barata. Até recentemente, a evidência quanto a este método não era forte o suficiente para que se pudesse recomendar. Estudos realizados demonstraram que a massagem abdominal pode estimular a peristalse, diminuir o tempo de trânsito do colon e proporcionar alívio sintomático.⁵⁵

Em 2009, *Lamas et al.*⁵⁶ realizaram um estudo aleatório, com grupo de controlo, em que investigaram a utilização da massagem abdominal em 60 idosos com obstipação crónica. Os doentes foram divididos em 2 grupos, um de controlo e outro em que se realizou a intervenção, no entanto, durante as 8 semanas de estudos os doentes não deixaram de tomar laxantes. O grupo intervencionado realizou 32 sessões de massagens, durante as 8 semanas. Cada sessão era constituída por 8 minutos de massagem abdominal manual e 7 minutos de massagem abdominal propriamente dita. A técnica de massagem consistiu em pressão longitudinal e transversa leve sob o abdómen e movimentos circulares no sentido dos ponteiros dos relógios, no local do colon presumidamente. Não foram encontradas diferenças às 4 semanas, no entanto às 8 semanas o grupo intervencionado mostrava menos dor abdominal e mais movimentos intestinais do que o grupo controlo.

3.2. Acupuntura

A investigação quanto à utilização da acupuntura no tratamento da obstipação crónica encontra-se actualmente em desenvolvimento. Cerca de 90 estudos onde a acupuntura foi utilizada no tratamento da obstipação crónica foram encontrados na *Chinese Biomedical Database*, mas o papel e eficácia da acupuntura neste aspecto mantem-se incertos.²⁰

3.3. Biofeedback

Os doentes que realizam tratamento com técnicas de *biofeedback* (manométrico ou através de electromiograma) são treinados a relaxar os músculos do pavimento pélvico durante a defecação e a realizar uma boa coordenação entre relaxar e esforço para que possam atingir uma defecação satisfatória. Estudos recentes demonstraram dados que são concordantes com eficácia elevada desta opção terapêutica nos doentes com disfunção do pavimento pélvico. Podem surgir algumas limitações quanto à

utilização deste procedimento em doentes idosos devido à impossibilidade de cooperação completa com a técnica de *feedback*.¹²

Num estudo realizado em 2009, aleatório, com grupo controlo, com o objectivo de determinar a eficácia do *biofeedback* com electromiograma (*EMG-biofeedback*) no tratamento dos doentes idosos cronicamente obstipados com defecação dissinérgica, comparativamente a um grupo controlo aos quais era fornecida informação e aconselhamento comportamental quanto aos mecanismo envolvidos na defecação. Os resultados mostraram melhorias significativas quanto às medidas psicofisiológicas e clinicas apenas no grupo sujeito a terapia *EMG-biofeedback*. As melhorias clinicas mantiveram-se no *follow-up* realizado 2 meses depois.⁵⁷

Assim sendo, o biofeedback é a terapêutica de primeira linha nos doentes com obstipação crónica por disfunção do pavimento pélvico, sendo mais eficaz do que os laxantes, o treino de relaxamento, tratamento farmacológico com diazepam ou placebo.⁵⁷

3.4. Estimulação nervosa sacral

No que toca à estimulação nervosa sacral, esta é usada, actualmente, em larga escala no tratamento da incontinência fecal, alguns dados preliminares sugerem que possa vir a ter um papel no tratamento da obstipação crónica.⁵⁸ Pode ser realizada através da estimulação nervosa percutânea tibial (PTNS), abordada na parte 3.5. deste trabalho, ou pela implantação de um modulador nervoso sacral (SNM).²⁴

3.5. Estimulação nervosa percutânea tibial

A estimulação nervosa percutânea tibial (PTNS) é uma técnica que consiste na realização de estimulação eléctrica através de uma agulha (semelhante às utilizadas na acupuntura) inserida no nervo tibial no tornozelo. Pensa-se que a estimulação do nervo tibial neuromodula a motilidade da bexiga e /ou a função do esfíncter, transmitindo impulsos aos nervos do plexo sagrado. O nervo tibial posterior é facilmente acessível na

parte medial do tornozelo e contém fibras ascendentes às raízes segunda e terceira do plexo sagrado, que, por sua vez, são os segmentos que inervam a bexiga, recto e pavimento pélvico.⁵⁹ Dada esta inervação comum entre bexiga, recto e pavimento pélvico, estudos de prevalência têm admitindo uma relação próxima entre distúrbios da função vesical/sexual e obstipação crónica na população masculina, sendo a disfunção urinária e sexual consideradas uma co-morbilidade em homens com obstipação crónica.⁶⁰

Estudos publicados têm demonstrado uma melhoria significativa do controlo da bexiga e da continência fecal após o tratamento com PTNS. Assim sendo, foi colocada a hipótese da utilização do PTNS na obstipação de trânsito intestinal lento através da modulação da motilidade intestinal pelas das raízes sagradas sem a necessidade de cirurgia. Um estudo realizado em 18 doentes com obstipação de trânsito intestinal lento que previamente tinham obtido fracos resultados com terapia de *biofeedback* máxima e tratamentos conservadores concluiu que a PTNS se apresenta como um potencial tratamento nestes casos. Os resultados do estudo foram encorajadores, demonstrando a PTNS como uma opção economicamente viável, para o qual contribuiu o facto de poder ser realizada em doentes em ambulatório e por enfermeiros especializados. Todos os doentes, durante as 12 sessões, toleraram bem a terapia e não foram experienciados efeitos secundários. Será necessária a realização de estudos mais abrangentes e mais limitados à faixa etária em questão para que possamos tirar mais conclusões. Para além disso, é importante determinar qual o número de sessões necessárias e se são necessárias sessões de manutenção para manter a eficácia.⁵⁹

A estimulação percutânea nervosa tibial é relativamente barata, minimamente invasiva e com um baixo potencial de morbilidade quando comparada com outras opções, como a cirurgia abordada na parte 3.7. deste trabalho.

3.6. Toxina Botulinica

Quanto à utilização da toxina botulinica no tratamento da obstipação crónica em idosos, foi realizado um estudo em doentes idosos com Doença de Parkinson e obstipação relacionada com a mesma. Neste estudo verificou-se que a ausência de relaxamento do músculo puborectalis, colocada como a razão de obstrução da evacuação, após ter sido resolvida com a injeção de toxina botulinica se verificou uma melhoria significativa em termos de número evacuações.⁶¹ Será necessário um estudo mais incisivo desta solução para o tratamento da obstipação crónica para que possa ser mais aplicada e possamos ter uma melhor ideia da sua eficácia.

3.7. Cirurgia

Por fim, a cirurgia é outra opção de tratamento da obstipação, através da colectomia e da anastomose ileo-rectal. No entanto, deve ser realizada apenas em doentes que têm uma forte indicação, como aqueles que não obtiveram resultados positivos com qualquer outra forma de terapia e com obstipação crónica e severa.⁶²

No entanto, antes de ser realizada a cirurgia têm de ser cumpridos alguns critérios essenciais, como referido em Kurniawan et al.⁷:

- presença de obstipação crónica e severa sem resposta a outras formas de terapia;
- obstipação crónica de trânsito lento, particularmente com padrão de inércia;
- outras indicações, como obstrução intestinal ter sido excluída como possibilidade, devendo tal ser demonstrado através de investigações radiológicas e estudos manométricos;
- outras doenças orgânicas, como dor abdominal persistente terem sido excluídas.

Para além disto, deverá ser realizada uma investigação profunda, antes de optarmos pela cirurgia, devemos certificarmo-nos que os outros órgãos gastrointestinais se encontram com uma boa função, uma vez que a disfunção de um deles leva a

resultados insatisfatórios após a cirurgia.⁷ Com a exceção de obstipação severa causada por colon atónico e dilatado (Síndrome de Ogilvie, megacólon, etc), o número de doentes submetidos a colectomia total ou subtotal é muito pequeno e tem vindo a diminuir. Nestes casos, antes da cirurgia, a exclusão de uma pseudo-obstrução ou neuropatia autónoma parentérica devem ser feitas.⁶²

Para rematar, nos doentes idosos devem ser pesados os efeitos benéficos da cirurgia vs as possíveis complicações, riscos e co-morbilidades que podem surgir após a cirurgia.²⁰

i. Farmacoeconomia

Relativamente à farmacoeconomia, durante este trabalho foi sendo abordada a perspectiva económico dos fármacos apresentados, bem como soluções para uma maior acessibilidade e prestação de cuidados por parte dos sistemas nacionais de saúde. No ponto E. deste trabalho foi abordado o impacto económico da problemática em questão, devendo ser este ponto revisitado para uma melhor compreensão da razão pela qual necessitamos de olhar para os fármacos disponíveis de uma perspectiva económica.

De todos os gastos realizados no âmbito do tratamento e controlo desta patologia, uma larga porção é investida em medicação laxante. Para além disto, o custo quanto ao diagnóstico e cirurgias contribuem para os custos referidos com a obstipação crónica.

Relativamente aos laxantes osmóticos e estimulantes, aos *stool softeners* e suplementos de fibra e agentes de volume, a Tabela 6. apresenta a principal informação quanto ao custo dos mesmos. Infelizmente, não existem estudos que comparem os fármacos sob a perspectiva económica, no entanto estas hipóteses são, por vezes, testadas em lares. Por exemplo, através da passagem de lactulose para sorbitol, foi possível a uma instituição reduzir os custos em cerca de 27-55%.³ Por outro lado, a utilização de

alternativas ainda menos dispendiosas pode passar pela utilização de farelo de aveia na dieta dos doentes institucionalizados. Um estudo realizado investigou a utilização de suplemento de fibra na dieta permitindo a descontinuação de 59% do tratamento laxante em curso no grupo de doentes.³

Apesar de estas trocas não serem eficazes em todos os doentes, os resultados demonstram que em termos de poupança, o tratamento deve começar por terapias mais simples e, depois, progredir para agentes mais agressivos há medida que não existe alívio sintomático.

Neste aspecto, é importante considerar os custos totais de administração do tratamento escolhido (consultas médicas, necessidade de outros fármacos por falta de eficácia, necessidade de intervenção dos enfermeiros) e não apenas o custo de aquisição do mesmo. Por exemplo, apesar dos custos de aquisição de PEG 3350 ser 2.5 vezes mais elevado do que o da lactulose, o tratamento com PEG 3350 possibilitou uma diminuição nas consultas por médicos e uso de outros laxantes, permitindo uma redução de 11 libras por doente durante 3 meses.²⁰

j. Prevenção

Castle et al., referiram num estudo sobre o papel dos *stool softeners* na prevenção da obstipação crónica presente em doentes institucionalizados que estes demonstram ineficácia. Adicionar fibra à dieta de residentes em lares de idosos tem mostrado diminuir o uso de laxantes e aumentar o número de movimentos intestinais. Outros estudos demonstraram que adicionar fibra à dieta é eficaz como meio de prevenção da obstipação.⁹

O aspecto essencial de prevenção da obstipação crónica passa por uma avaliação criteriosa do doente idoso⁴, a identificação dos doentes em risco de

obstipação ou com obstipação crónica não muito prolongada permite planear a nossa actuação recorrendo a uma equipa multidisciplinar, da qual devem fazer parte os enfermeiros, auxiliares, nutricionista e especialista de medicina física e reabilitação. Uma vez que certos factores que contribuem para a obstipação crónica (dieta inadequada, desidratação, falta de mobilização) são corrigíveis, é importante reconhecê-los o mais cedo possível para que possamos intervir.

Para além disto, é importante aconselhar os doentes a não ignorar o impulso de defecar, assim como assegurar a existência de condições dignas e com privacidade suficiente para que se sintam à vontade para evacuar.⁴ Os aspectos relacionados com o ambiente em que decorre a defecação não devem ser ignorados, principalmente em lares e outras instituições.

A utilização de um pudim laxativo (mistura de tâmaras e ameixas) mostrou-se eficaz na prevenção da obstipação em idosos hospitalizados e acamados. Em doentes residentes em lares com deterioração física e mental, uma receita especial de farelo, molho de maçã e sumo de ameixa adicionada à dieta permitiu a diminuição no consumo de laxantes e melhorou a consistência das fezes.⁹

A prevenção da obstipação crónica deve centrar-se na educação para a saúde e bem-estar.

4. Discussão e Conclusão

A revisão de literatura realizada revela um conhecimento limitado quanto aos mecanismos, ferramentas diagnósticas e tratamentos adequados a adoptar nos doentes idosos com obstipação crónica. Sendo que, quanto às opções terapêuticas e à sua adopção em doentes idosos, os estudos a que temos acesso, actualmente, são escassos, com poucos participantes, alguns sem grupos de controlo, não permitindo tirar

conclusões relativamente a eficácia e segurança dos fármacos e outras medidas terapêuticas.

A obstipação crónica é uma doença sujeita a variações quanto à sua definição, permanecendo dependente da definição utilizada a determinação da sua prevalência. É importante ser encontrada uma definição concisa, adaptada a esta faixa etária, que permita categorizar os doentes de forma objectiva como tendo ou não obstipação crónica. No entanto, a natureza subjectiva da doença não deve ser esquecida quando lidamos com os doentes e as suas queixas. De realçar que a perspectiva da obstipação crónica no idoso ser uma consequência do processo de envelhecimento deve ser evitada, uma vez que estudos recentes demonstraram não existir essa co-relação.

Assim sendo, resumidamente, na obstipação crónica em idosos é importante ter sempre em mente a sua grande prevalência, procurando, por isso, identificar os idosos mais susceptíveis à mesma. Dentro deste grupo podem ser indicadas medidas profiláticas, especialmente nos que se encontram em risco de desenvolver impactação fecal ou incontinência secundária. Devem ser procuradas causas secundárias, comorbilidades ou factores iatrogénicos que possam explicar a obstipação, como já referido nas Tabelas 3 e 4. A escolha do tratamento a utilizar deve ser feita individualmente, tendo em conta o doente em todas as suas dimensões (comorbilidades, estado social, económico, ect). Para além disto, o tipo de obstipação deve ser determinado: trânsito instestinal normal, trânsito intestinal lento e disfunção do pavimento pélvico, uma vez que a estratégia de tratamento varia de acordo com esta categorização, como explicado na Figura 5. Apesar disto, muitas vezes a terapêutica indicada pelo médico passa por uma terapia empírica (laxantes), devido à escassez de *guidelines*.

Apesar da instituição de mudanças nutricionais e do estilo de vida (terapia hidratante, actividade física e treino defecatório) dos doentes ser uma prática muito comum, como opção de primeira linha na terapêutica, não existe evidência que estas tenham um impacto directo no tratamento da obstipação crónica nos idosos. Estas medidas são úteis em doentes com obstipação, no entanto em doentes crónicos não se mostraram eficazes. O próximo passo na terapêutica empírica destes doentes passa pela prescrição de laxantes tradicionais (agentes de volume e suplementos de fibra). Estes agentes são eficazes, induzindo movimentos intestinais, no entanto não conseguem o alívio sintomático em muitos doentes. Em caso de ineficácia, o próximo passo consiste na utilização dos laxantes osmóticos, como por exemplo o polietilenoglicol, com eficácia comprovada em vários estudos a longo termo. Se estes agentes forem ineficazes, como tratamento seguinte podemos optar por laxantes procinéticos, como o prucalopride, velsutrag e naronapride, ou outros agentes estudados recentemente, como o linaclotide ou lubiprostone (agentes secretores de fluidos no colon). De todos estes fármacos aqueles com estudos realizados a curto e longo prazo de utilização são o prucalopride e o lubiprostone, sendo, por isso, as alternativas mais recomendadas actualmente. Por vezes, a combinação da terapêutica laxante tradicional combinada com enemas e supositórios é adoptada, especialmente em doentes institucionalizados, com resultados satisfatórios. Caso a obstipação crónica se deva a disfunção do pavimento pélvico, uma das melhores opções, recentemente estudadas e com bons resultados, passam pelo *biofeedback*, estimulação nervosa percutânea tibial e estimulação nervosa sacral. Se a obstipação crónica se dever a toma de opióides, o tratamento deverá passar, em doentes em final de vida ou com doenças terminais, por metilnaltrexona ou almovipam, agentes que demonstraram em estudos recentes ser

eficazes e com bom perfil de segurança, dado não causarem analgesia, pois não atravessam a barreira hemato-encefálica.

Entre os fármacos em estudo como possíveis opções terapêuticas na obstipação crónica nos idosos encontram-se a eritromicina, colchicina, nizatidina e misoprostol (sem eficácia ou biossegurança significativas nos estudos realizados, embora necessitem de estudos em maior escala e de melhor qualidade) e A3309, linaclotide, loxiglumide e neurotrofinas (melhor desempenho nos estudos realizados, mais promissores).

No idoso é imperativo avaliar as co-morbilidades e medicação do mesmo, evitando que os efeitos adversos dos fármacos utilizados no tratamento da obstipação crónica levem a uma exacerbação de condições pré-existentes.

Tendo em conta dados de estudos de elevada qualidade, o lubiprostone e o linaclotide mostram-se como alternativas muito eficazes nesta população de doentes, especialmente nos indivíduos que não obtiveram alívio sintomático através das medidas tradicionais. As *guidelines* e algoritmos publicados não têm em conta dos avanços recentes, assim sendo opções como lubiprostone, linaclotide, etc., devem ser incluídas nos novos algoritmos. Actualmente, dado o aparecimento de novas soluções terapêuticas, como a PTNS, *biofeedback*, etc., a cirurgia tornou-se uma hipótese remota, apenas a utilizar quando tudo até então falhou. Para além disso, em idosos ao optar pela cirurgia é importante ter em conta as morbilidades associadas à mesma.

Quanto às áreas de pesquisa futura, estas devem centrar-se na realização de estudos mais abrangentes com indivíduos saudáveis e com obstipação crónica submetidos às técnicas diagnósticas. Desta forma, será possível estabelecer os padrões normais de funcionamento motor do colon; definir se existem biomarcadores que

permitam distinguir entre os diversos tipos de obstipação primária já referidos; estudos de trânsito do colon usando técnicas tradicionais e mais recentes, permitindo, assim, uma detecção precoce e um tratamento mais dirigido. Para que isto seja exequível é necessária uma standardização das técnicas evitando a obtenção de resultados díspares no mesmo doente. Devem ser realizados estudos de terapêutica combinada, com novos agentes e terapia laxante tradicional, para que se possa verificar se são mais eficazes, seguros e se permitem o alívio sintomático dos doentes.

Mais se acrescenta que, quanto à nomenclatura e definições, é importante o uso de nomenclatura inequívoca, com definições claras dos subtipos de obstipação primária. Estas devem ser obtidas através de um consenso entre o nível científico de conhecimento actual e a prática clinica, para que permitam a subclassificação por parte do médico na sua prática no dia-a-dia. Deverão ser realizados estudos de elevada qualidade, com ferramentas de percepção de sintomas de fácil utilização para que possamos definir quais os conjuntos de sintomas preditivos de cada subgrupo da classificação. No que concerne aos métodos diagnósticos, são necessários estudos prospectivos para determinar o papel de métodos como: os testes de evacuação, a manometria anorectal, a manometria do colon e o trânsito e outros métodos. Por fim, a identificação de novos alvos terapêuticos passa pela caracterização neurogénica e miogénica das anormalidades que dão origem ao trânsito lento e defecação dissinérgica, para que possamos actuar nestes locais.

Para rematar, no que concerne à farmacoeconomia, dada a magnitude desta doença na faixa etária em questão, muitas vezes em lares e outras instituições para idosos recorre-se a mudanças terapêuticas e combinações de métodos terapêuticos para se conseguir uma redução de custos. Neste aspecto é importante levar em conta não só o custo de aquisição da opção terapêutica, como o custo em consultas médicas e horas

despendidas pelos enfermeiros e outros auxiliares. É importante não comprometer a eficácia da terapêutica e o bem-estar dos doentes, mesmo pensando numa perspectiva económica de redução de custos.

5. Referências Bibliográficas

1. Lacy BE, Levenick JM, Crowell M. Chronic constipation: new diagnostic and treatment approaches. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012;5:233-47. doi:10.1177/1756283X12443093.
2. Gallegos-Orozco JF, Foxx-Orenstein AE, Sterler SM, Stoa JM. Chronic constipation in the elderly. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(1):18-25; quiz 26. doi:10.1038/ajg.2011.349.
3. Eoff JC. Optimal treatment of chronic constipation in managed care: review and roundtable discussion. *J Manag Care Pharm.* 2008;14(9 Suppl A):1-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18950252>.
4. Castledine G, Grainger M, Wood N et al. Researching the management of constipation in long-term care: Part 1. *Br J Nurs.* 2007. doi:16(18):1128-1131.
5. Vargas-garcía EJ, Vargas-salado E. Food intake, nutritional status and physical activity between elderly subjects with and without chronic constipation. A comparative study. 2013;81(3):199-204.
6. Harari D, Gurwitz JH, Avorn J, Bohn R, Minaker KL. Bowel habit in relation to age and gender. Findings from the National Health Interview Survey and clinical implications. *Arch Intern Med.* 1996;156:315-320. doi:10.1001/archinte.1996.00440030117014.
7. Kurniawan I, Simadibrata M. Management of chronic constipation in the elderly. *Acta Med Indones.* 2011;43(3):195-205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21979286>.
8. Duffin C. Late diagnosis of constipation in older people costs £ 42m a year. *Nurs Stand.* 2011;28(2):9. doi:10.7748/ns2013.09.28.2.9.s11.
9. Tariq SH. Constipation in long-term care. *J Am Med Dir Assoc.* 2007;8(4):209-18. doi:10.1016/j.jamda.2007.02.009.
10. Fleming V, Wade WE. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8(6):514-50. doi:10.1016/S1543-5946(10)80003-0.
11. Locke 3rd GR, Pemberton JH, Phillips SF. AGA technical review on constipation. American Gastroenterological Association. [Review] [95 refs]. *Gastroenterology.* 2000;119:1766-1778.

12. Gallagher PF, O'Mahony D, Quigley EMM. Management of chronic constipation in the elderly. *Drugs Aging*. 2008;25:807-821. doi:10.2165/00002512-200825100-00001.
13. Tack J. Current and future therapies for chronic constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(1):151-8. doi:10.1016/j.bpg.2011.01.005.
14. Tomita R, Tanjoh K, Fujisaki S et al. Regulation of the enteric nervous system in the colon of patients with slow transit constipation. *Hepatogastroenterology*. 2002. doi:49(48):1540-1544.
15. Xiao ZL, Pricolo V, Biancani P, Behar J. Role of progesterone signaling in the regulation of G-protein levels in female chronic constipation. *Gastroenterology*. 2005;128:667-675. doi:10.1053/j.gastro.2004.12.001.
16. Rao SS. Dyssynergic defecation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001;30:97-114. doi:10.1016/S0889-8553(05)70169-2.
17. Camilleri M, Lee JS, Viramontes B, Bharucha AE, Tangalos EG. Insights into the pathophysiology and mechanisms of constipation, irritable bowel syndrome, and diverticulosis in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:1142-1150.
18. Tuteja AK, Talley NJ, Joos SK, Woehl J V, Hickam DH. Is constipation associated with decreased physical activity in normally active subjects? *Am J Gastroenterol*. 2005;100(1):124-9. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.40516.x.
19. Lindeman RD, Romero LJ, Liang HC, Baumgartner RN, Koehler KM, Garry PJ. Do elderly persons need to be encouraged to drink more fluids? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55:M361-M365.
20. Bosshard W, Dreher R, Christophe JB. The Treatment of Chronic. 2004;21(14):911-930.
21. Crane SJ, Talley NJ. Chronic gastrointestinal symptoms in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2007;23(4):721-34, v. doi:10.1016/j.cger.2007.06.003.
22. Ness J, Hoth A, Barnett MJ, Shorr RI, Kaboli PJ. Anticholinergic medications in community-dwelling older veterans: Prevalence of anticholinergic symptoms, symptom burden, and adverse drug events. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4:42-51. doi:10.1016/j.amjopharm.2006.03.008.
23. Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister a R, Talley NJ. Cumulative incidence of chronic constipation: a population-based study 1988-2003. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(11-12):1521-8. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03540.x.
24. Lacy BE, Levenick J, Crowell M. Recent advances in the management of difficult constipation. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(4):306-12. doi:10.1007/s11894-012-0269-1.

25. Rao SSC, Seaton K, Miller MJ, et al. Psychological profiles and quality of life differ between patients with dyssynergia and those with slow transit constipation. *J Psychosom Res.* 2007;63:441-449. doi:10.1016/j.jpsychores.2007.05.016.
26. Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation--a European perspective. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(8):697-710. doi:10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x.
27. Johnson DA. How Should We Interpret the Recommendations? 2006;26(10):547-557.
28. Society C, Gastroenterology OF. Consensus on the guidelines for the diagnosis and treatment of chronic constipation INTRODUCTION. 2004;4:134-137.
29. Müller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:232-242. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.40885.x.
30. An HM, Baek EH, Jang S, et al. Efficacy of Lactic Acid Bacteria (LAB) supplement in management of constipation among nursing home residents. *Nutr J.* 2010;9:5. doi:10.1186/1475-2891-9-5.
31. Khaja M, Thakur CS, Bharathan T, Baccash E, Goldenberg G. "Fiber 7" supplement as an alternative to laxatives in a nursing home. *Gerodontology.* 2005;22(2):106-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15934353>.
32. Ramkumar D, Rao SSC. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(4):936-71. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.40925.x.
33. Brandt LJ, Prather CM, Quigley EMM, Schiller LR, Schoenfeld P, Talley NJ. Systematic Review on the Management of Chronic Constipation in North America. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(s1):S5-S21. Available at: http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.50613_2.x.
34. Volicer L, Lane P, Panke J, Lyman P. Management of constipation in residents with dementia: sorbitol effectiveness and cost. *J Am Med Dir Assoc.* 2004;5(4):239-41. doi:10.1097/01.JAM.0000129819.82144.A0.
35. DiPalma J a, Cleveland MB, McGowan J, Herrera JL. A comparison of polyethylene glycol laxative and placebo for relief of constipation from constipating medications. *South Med J.* 2007;100(11):1085-90. doi:10.1097/SMJ.0b013e318157ec8f.
36. Spinzi G, Amato A, Imperiali G, et al. Constipation in the elderly: management strategies. *Drugs Aging.* 2009;26(6):469-74. doi:10.2165/00002512-200926060-00003.
37. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with

- chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:897-903. doi:10.1038/ajg.2010.41.
38. Arslan GG, Eşer I. An examination of the effect of castor oil packs on constipation in the elderly. *Complement Ther Clin Pract.* 2011;17(1):58-62. doi:10.1016/j.ctcp.2010.04.004.
 39. Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, Thomforde G, McKinzie S, Zinsmeister AR. *Prucalopride Accelerates Gastrointestinal and Colonic Transit in Patients with Constipation without a Rectal Evacuation Disorder.*; 2001:354-360. doi:10.1053/gast.2001.21166.
 40. Quigley EMM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J. *Clinical Trial: The Efficacy, Impact on Quality of Life, and Safety and Tolerability of Prucalopride in Severe Chronic Constipation--a 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study.*; 2009:315-328. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03884.x.
 41. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. *A Placebo-Controlled Trial of Prucalopride for Severe Chronic Constipation.*; 2008:2344-2354. doi:10.1056/NEJMoa0800670.
 42. Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L. *Prucalopride (Resolor) in the Treatment of Severe Chronic Constipation in Patients Dissatisfied with Laxatives.*; 2009:357-365. doi:10.1136/gut.2008.162404.
 43. Müller-Lissner S, Rykx a, Kerstens R, Vandeplassche L. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(9):991-8, e255. doi:10.1111/j.1365-2982.2010.01533.x.
 44. Excellence C, Council GM, Methods V. What role for Tprucalopride in constipation ? 2011.
 45. Camilleri M, Beyens G, Kerstens R, Robinson P, Vandeplassche L. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21. doi:10.1111/j.1365-2982.2009.01398.x.
 46. Tack J, Camilleri M, Chang L, et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:745-67. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05011.x.
 47. Taghavi SA, Shabani S, Mehramiri A, et al. Colchicine is effective for short-term treatment of slow transit constipation: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25:389-394. doi:10.1007/s00384-009-0794-z.
 48. Rajapakse R, Warman J, Korelitz BI. *Colchicine for Persistent Constipation after Total Abdominal Colectomy with Ileorectostomy for Colonic Inertia.* Journal of

- clinical gastroenterology 33, 81-84 (2001). doi:10.1097/00004836-200107000-00022.
49. Parkman HP, Rao SS, Reynolds JC, et al. Neurotrophin-3 improves functional constipation. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1338-1347. doi:S0002927003002521 [pii]\r10.1111/j.1572-0241.2003.t01-1-07477.x.
 50. Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML, et al. Subcutaneous Methylnaltrexone for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Advanced Illness: A Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Dose-Ranging Study. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35:458-468. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.12.005.
 51. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. *Methylnaltrexone for Opioid-Induced Constipation in Advanced Illness.*; 2008:2332-2343. doi:10.1056/NEJMoa0707377.
 52. Barish CF, Drossman D, Johanson JF, Ueno R. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1090-1097. doi:10.1007/s10620-009-1068-x.
 53. Johanson JF, Morton D, Geenen J, Ueno R. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:170-177. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01524.x.
 54. Camilleri M. New treatment options for chronic constipation: mechanisms, efficacy and safety. *Can J Gastroenterol*. 2011;25 Suppl B(October):29B-35B. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3206563&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 55. Sinclair M. The use of abdominal massage to treat chronic constipation. *J Bodyw Mov Ther*. 2011;15(4):436-45. doi:10.1016/j.jbmt.2010.07.007.
 56. Lämås K, Lindholm L, Stenlund H, Engström B, Jacobsson C. Effects of abdominal massage in management of constipation-A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2009;46:759-767. doi:10.1016/j.ijnurstu.2009.01.007.
 57. Simón M a, Bueno AM. Behavioural treatment of the dyssynergic defecation in chronically constipated elderly patients: a randomized controlled trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2009;34(4):273-7. doi:10.1007/s10484-009-9100-7.
 58. Jarrett MED, Mowatt G, Glazener CMA, et al. Systematic review of sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation. *Br J Surg*. 2004;91:1559-1569. doi:10.1002/bjs.4796.
 59. Collins B, Norton C, Maeda Y. Percutaneous tibial nerve stimulation for slow transit constipation: a pilot study. *Colorectal Dis*. 2012;14(4):e165-70. doi:10.1111/j.1463-1318.2011.02820.x.

60. Gwee K-A, Siah KTH, Wong RK, Wee S, Wong M-L, Png DJC. Prevalence of disturbed bowel functions and its association with disturbed bladder and sexual functions in the male population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(11):1738-44. doi:10.1111/j.1440-1746.2012.07243.x.
61. Cadeddu F, Bentivoglio AR, Brandara F, Marniga G, Brisinda G, Maria G. Outlet type constipation in Parkinson's disease: Results of botulinum toxin treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:997-1003. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02669.x.
62. Altomare DF, Giuratrabocchetta S. when and why. 2011:231-235.