

LINACLOTIDA PARA TRATAMENTO DA CONSTIPAÇÃO INTESTINAL

LINACLOTIDE FOR TREATMENT OF INTESTINAL CONSTIPATION

ELIOENAY ALVES DOS SANTOS¹, JANAINA FERREIRA DE SOUZA FARIA²,
LINDEMBERG MARQUES DE SOUZA³, LUCAS PEREIRA DA CONCEIÇÃO⁴,
MARCOS DA COSTA GUEDES⁵, ARISSA FELIPE BORGES⁶

RESUMO: a constipação intestinal é uma sintomatologia que acomete grande parte da população e que pode ocorrer devido a diferentes causas, assim, ela pode ser classificada em três categorias: constipação de trânsito normal, constipação de trânsito lento e doenças do ato evacuatório. Para o seu tratamento, existem três medicamentos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA), são eles: Amitiza®, Tegaserod®, Constella®, sendo o último o interesse deste trabalho. Dessa forma, o objetivo aqui proposto foi ampliar os conhecimentos sobre a linaclotida, suas propriedades farmacológicas, seu mecanismo de ação e sua eficácia. Trata-se de uma revisão sistemática integrativa de estudos realizados entre os anos de 2010 a 2021. Dos medicamentos aprovados pelo FDA, a linaclotida (Constella® e Linzess®) é o que apresenta melhor perfil farmacológico, pois, além de reduzir as dores intestinais e o desconforto, ela aumenta o peristaltismo. Os estudos clínicos comprovam a eficácia terapêutica na concentração de 290 microgramas de linaclotida, apresentando poucos efeitos adversos. Entretanto, o uso inadequado pode provocar efeitos adversos. O ativo linaclotida é promissor para o tratamento da constipação crônica ao apresentar respostas benéficas e um relativo nível de segurança. Contudo, ainda são necessários mais estudos sobre o fármaco.

Palavras-chave: linaclotida; constipação crônica; Síndrome do Intestino Irritável com Constipação; IBS-C.

ABSTRACT: *intestinal constipation is a symptom that affects a large part of the population and it can occur due to different causes, thus, it can be classified into three categories: normal transit constipation, slow transit constipation and diseases of the bowel movement. For its treatment, there are three drugs approved by the Food and Drug Administration (FDA): Amitiza®, Tegaserod®, Constella®, the latter being the interest of this work. This way, the objective proposed here was to expand the knowledge about linaclotide, its pharmacological properties, its mechanism of action and its efficacy. This is an integrative systematic review of studies carried out between 2010 and 2021. Of the drugs approved by the FDA, linaclotide (Constella® and Linzess®) has the best pharmacological profile, since, in addition to reducing intestinal pain and discomfort, it increases peristalsis. Clinical studies have proven therapeutic efficacy at a concentration of 290 micrograms of linaclotide, with few adverse effects. However, improper use can cause adverse effects. The active linaclotide is promising for the treatment of chronic constipation by presenting beneficial responses and a relative level of safety. However, further studies on the drug are still needed.*

Keywords: *linaclotide; chronic constipation; Irritable Bowel Syndrome with Constipation; IBS-C.*¹

1

¹ Graduado do curso de farmácia da Faculdade Unidas de Campinas- FacUnicamps, Goiânia/GO, E-mail: elioenay_alves@hotmail.com;

² Graduada do curso de farmácia da Faculdade Unidas de Campinas- FacUnicamps, Goiânia/GO, E-mail: janainafsouza16@gmail.com;

³ Graduado do curso de farmácia da Faculdade Unidas de Campinas- FacUnicamps, Goiânia/GO, E-mail: lucas-pereira2011@live.com;

⁴ Graduado do curso de farmácia da Faculdade Unidas de Campinas- FacUnicamps, Goiânia/GO, E-mail: lindemdergmarques@outlook.com;

⁵ Graduado do curso de farmácia da Faculdade Unidas de Campinas- FacUnicamps, Goiânia/GO, E-mail: marcosguedes1987@gmail.com;

⁶ Orientadora Prof^ª Dr^ª Arissa Felipe Borges- FacUnicamps, Goiânia/GO, E-mail: arissa.borges@facunicamps.edu.br

1 INTRODUÇÃO

A constipação intestinal é considerada uma sintomatologia que acomete grande parte da população em todo o mundo, mas, especificamente, idosos e mulheres. Não é caracterizada como doença, mas é importante uma investigação clínica para direcionar os cuidados e medidas alternativas. A constipação gera um imenso desconforto nos acometidos, pois se apresenta como uma sensação de distensão abdominal, incômodo por não conseguir defecar, esforços contínuos e fatores psicológicos associados, como o mau humor, a impaciência, o nervosismo e a ansiedade (PINHEIRO *et al.*, 2018).

As causas diversas que levam a desenvolver a constipação intestinal estão relacionadas com a baixa ingestão de água e de fibras e com a falta de exercício físico, o que contribui para o agravamento do quadro. Contudo, há critérios para o diagnóstico, como o ROMA III, em que são estabelecidas medidas gerais e específicas para auxiliar no diagnóstico a partir da presença de duas ou mais manifestações de sintomas, dentre eles estão: esforço para evacuar, fezes fragmentadas ou endurecidas, sensação de obstrução anorretal ou bloqueio, necessidade de manobra manual ou digital para facilitar a evacuação e menos de três evacuações por semana (ALVES, 2013).

As causas da constipação intestinal são identificadas como primária e secundária. A constipação primária é de origem funcional e está relacionada à problemas próprios que advêm do intestino, como disfunções caracterizadas pela diminuição e dificuldade dos movimentos peristálticos. Já a causa secundária é de origem orgânica e provém de doenças endócrinas, metabólicas, neurológicas e/ou medicamentosas (GARCIA *et al.*, 2016).

De acordo com os dados, a prevalência de constipação intestinal tem aumentado, sendo considerada um problema de saúde pública. Esse aumento do número de casos está relacionado ao modo de vida ocidental, no qual o trabalho vem em primeiro lugar, a dieta é, na maioria das vezes, inadequada e, em casos de compromissos diversos, como viagens, existem limitações que colocam a saúde em segundo ou terceiro plano, contribuindo para o surgimento dessa sintomatologia (GARCIA *et al.*, 2016).

Com relação aos aspectos fisiopatológicos, a constipação intestinal é classificada em três categorias: constipação de trânsito normal, constipação de trânsito lento e doenças do ato

evacuatório. A primeira refere-se ao tempo de passagem pelo cólon e com relato de fezes endurecidas ou insatisfação com a evacuação. A segunda, constipação do trânsito lento, acomete, principalmente, as mulheres jovens que evacuam apenas uma vez por semana, no qual há um número reduzido de neurônios do plexo miotérico, e diversas anormalidades que alteram a motilidade gastrointestinal (ALVES, 2013). Já a terceira categoria, conhecida como doença do ato evacuatório, está relacionada ao medo da dor ao defecar, hemorroidas e distúrbios alimentares. Contudo, o reduzido preenchimento do reto leva à falta de coordenação dos músculos do reto e do assoalho pélvico durante a defecação, trazendo grandes incômodos ao indivíduo (ALVES, 2013).

Para o tratamento, existem duas alternativas: a não farmacológica e a farmacológica. As medidas não farmacológicas são a primeira escolha no tratamento para reverter o quadro e incluem ações, como, aderir a uma reeducação alimentar com ingestão de fibras e bastante líquido, realização de exercício físico, promoção de horário específico para auxiliar na defecação, realização de massagem abdominal da esquerda para a direita e uma boa suplementação com fibras dietéticas. Na farmacológica, dispõe-se de alguns laxantes, os quais cabem uma melhor investigação clínica para averiguar a sua adequação ao histórico de cada paciente, pois alguns laxantes não podem ser usados por mais de duas semanas. De modo geral, os laxantes limitam a função fisiológica do intestino, deixando-o “preguiçoso”, sendo assim, o uso abusivo reflete sobre o desconhecimento na frequência do trânsito intestinal. As classes dos laxantes são: formadores ou expansores do bolo fecal, amolecedores do bolo fecal, lubrificantes, osmóticos e irritantes ou estimulantes do peristaltismo (DARROZ *et al.*, 2014).

A adesão ao tratamento com uso de laxantes exige uma melhor abordagem clínica com o médico e o farmacêutico para auxiliar na tomada de decisão, pois eles não necessitam de prescrição médica para serem dispensados e, com a intervenção do profissional, visam o laxativo específico que melhor se adequa ao paciente (PINHEIRO *et al.*, 2018).

Recentemente, surgiram três medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), são eles: Lubiprostona (Amitiza, Takeda), aprovado em 2008; Tegaserod (Zelnorm, Novartis), aprovado em 2002 e que em 2007 foi retirado do mercado por efeitos adversos graves; e, por último, aprovado em agosto de 2012, a Linaclotida com o melhor perfil terapêutico (HUTCHINS & ALLMOND, 2013).

Assim, o objetivo do trabalho foi ampliar o conhecimento sobre a Linaclotida, suas propriedades farmacológicas, seu mecanismo de ação e sua eficácia em ensaios clínicos até o momento.

2 METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão sistemática integrativa, mediante conteúdo de artigos científicos nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed, Scielo e Lilacs, a partir de 2010. A busca bibliográfica foi realizada por palavras-chave, que conduziram os achados científicos, relacionando as evidências sobre a linaclotida, seus riscos e benefícios à saúde. São elas: “Linaclotida” cruzados com “constipação crônica” e “Síndrome do intestino irritável com constipação” e/ou “(IBS-C)” e os respectivos termos em inglês e chinês. Os critérios de inclusão são os artigos publicados a partir de 2010, realizados em humanos e animais, originais (desde relatos de casos, como estudos prospectivos e transversais) e revisões analíticas críticas, sistemáticas e/ou metanálise usados na construção dos resultados e discussão que fazem parte da contextualização deste trabalho. Os critérios de exclusão englobaram artigos que declaram conflitos de interesse, além de publicações anteriores a 2010, artigos prospectivos em andamento, notícias editoriais, artigos com metodologia incompleta e textos não científicos.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 HISTÓRICO DA LINACLOTIDA

Com a elevada prevalência da constipação intestinal na sociedade, visamos buscar as raízes dos variados sintomas. As características definidoras que retratam os critérios de ROMA III, proporcionando um melhor diagnóstico, são: esforço para evacuar, fezes fragmentadas ou endurecidas, sensação de obstrução anorretal ou bloqueio, necessidade de manobra manual ou digital para facilitar a evacuação e menos de três evacuações por semana (CORSETTI & TACK, 2012).

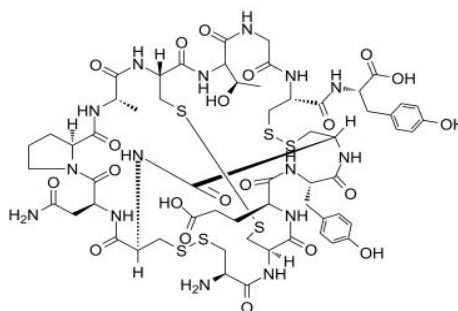
Contudo, para que ocorra a absorção dos nutrientes eficazes para o desenvolvimento e funcionamento do corpo humano, o intestino deve estar involuntariamente trabalhando, fazendo

com que a ingestão de alimentos, como carboidratos, proteínas e lipídios, seja absorvida de maneira direta; contribuindo, assim, para que os alimentos não absorvíveis sejam eliminados sem provocar desgaste ao paciente (UFRJ, 2018).

Com frequência, avaliamos a função intestinal em razão do suprimento de água e nutrientes do organismo, que demandam as necessidades nutricionais para o equilíbrio do corpo humano. O sistema gastrointestinal é responsável por diversas funções que acompanham o processo de ingestão de alimentos, como a motilidade, secreção, digestão e absorção. A princípio, é composto por órgãos que se dividem em parte superior e parte inferior. A parte superior é composta pela boca, faringe, esôfago e estômago; já a parte inferior é composta por intestino delgado e intestino grosso (ceco, cólon, apêndice e reto) (UFJF, 2018).

Para solucionar as causas fisiológicas dos distúrbios intestinais, foi desenvolvido um novo medicamento eficaz e eficiente para o tratamento da constipação intestinal. Aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em agosto de 2012, com o princípio ativo linaclotida (FIGURA 1), trata condições intestinais, como constipação intestinal e constipação idiopática crônica, com ênfase na primeira causa (HUTCHINS & ALLMOND, 2013). Recém aprovado nos Estados Unidos da América (EUA), apresenta um grande avanço para tratar e curar os sintomas de diversos pacientes acometidos por tais distúrbios intestinais, como: movimento infrequente do intestino, fezes endurecidas, esforço na passagem das fezes, desconforto abdominal, inchaço, cólicas e dor (CORSETTI & TACK, 2012).

Figura 1: Estrutura química da linaclotida.



Fonte: Adaptado de MCE Linaclotide, 2018.

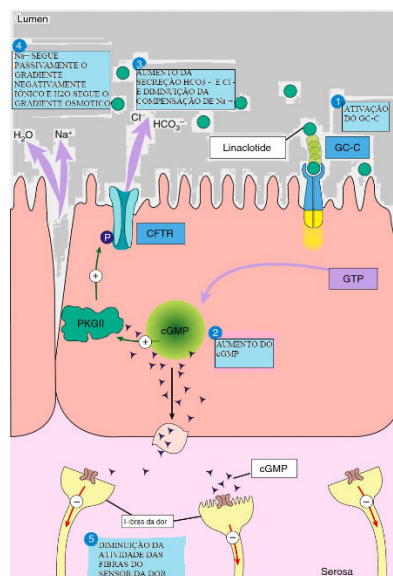
Os estudos realizados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) desencadearam relatos detalhados da linaclotida, estabelecidos em diversos ensaios clínicos, que comprovaram uma tolerabilidade em segurança e especificidade na terapia medicamentosa, nos quais foram adotados critérios como o alívio de dor e desconforto. E, com a mesma importância, desfechos significativos para a aprovação da FDA em resposta à dor abdominal e evacuação espontânea completa, inchaço e desconforto com magnitude na melhora do quadro clínico, trazendo benefícios na qualidade de vida do paciente (LAYER & STANGHELLINI, 2013).

3.2 FARMACOLOGIA BÁSICA

A linaclotida é uma nova terapia farmacológica responsável por cuidar dos casos de constipação intestinal, aumentando a secreção do fluido e aceleração do trânsito intestinal, reduzindo a hipersensibilidade visceral em estudos pré-clínicos (JOHNSTON; SHIFF; QUIGLEY, 2013).

Os estudos recentes revelaram um novo peptídeo, composto por 14 aminoácidos, semelhante aos hormônios peptídicos encontrados no trato gastrointestinal e que são encaminhados para o lúmen intestinal. O hormônio uroguanilina difere sua ação no duodeno, na parte proximal, pela forma ácida, enquanto a guanilina é desenvolvida no cólon, com vigor em ambiente neutro. Com isso, a distribuição de ambos peptídeos, nas partes intestinais, cooperam para a ativação dos receptores que ficam na superfície das células intestinais, como a enzima do guanilato ciclase c (Figura 2), direcionando o aumento do monofosfato guanosina cíclico, que propicia o aumento de água nas fezes para gerar facilidade na evacuação fecal (LEE & WALD, 2011).

FIGURA 2: Mecanismo de ação.



Fonte: Adaptado de Layer, 2014.

Mediante a isso, a linaclotida, um peptídeo sintético homólogo aos hormônios, e a enterotoxinas, estáveis ao calor (STa) de bactérias, que presentes no intestino são ligantes naturais, e que, devido a disbiose, sua ativação aos receptores é em menor quantidade mesmo por inibição da linaclotida, pois ela se destaca em seletividade e eficiência aos receptores ligando a enzima do guanilato ciclase c, provocando os processos de ativação e aumento das substâncias para o alívio contínuo da constipação intestinal (CORSETTI & TACK, 2012).

Os ligantes naturais, como os hormônios peptídicos e as enterotoxinas termoestáveis ao calor, são ligantes comuns do guanilato ciclase c. Exercem função distintas no ambiente intestinal, os hormônios estão relacionados com o mediador no transporte de íons no epitélio intestinal, já as enterotoxinas termoestáveis ao (STa) são bactérias presentes no intestino de forma natural, auxiliam na digestão de alimentos e, simultaneamente, não permitem o desenvolvimento de bactérias que poderiam causar agravo ao paciente. Contudo, observando a afinidade da linaclotida, foi determinado que tal substância inibe a ligação das (STa), e também foi validado que, em relação aos hormônios peptídicos, a linaclotida possui uma semelhança de ativação em diferentes faixas de pH, como em pH 5 ácido, pH 8 básico e pH 7 neutro. De modo geral é constatado que o mecanismo de ação da linaclotida é essencialmente eficaz no receptor da enzima do guanilato ciclase c, atestando efeitos desejáveis (CORSETTI & TACK, 2012).

Sugestivamente com a ativação do Guanilato Ciclase C, por meio dos hormônios endógenos como a guanilina, em principal destaque a Linaclotida, como consequência provoca o aumento do monofosfato de guanosina cíclico, que favorece o relaxamento da musculatura lisa do intestino permitindo a entrada de líquidos. Em função da atividade do monofosfato de

guanosina cíclico, mantém os níveis altos da proteína cGMPII (proteína quinase II), proporcionando a produção de energia e promovendo a ativação do regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), sendo um íon de proteína na superfície do canal das células epiteliais. Com isso, a ativação do CFTR contribui para liberar íons de cloreto e de bicarbonato, bloqueando a absorção de sódio, colaborando para o aumento de fluxo de líquidos para o intestino, assim, acelerando o trânsito intestinal (LAYER & STANGHELLINI, 2013).

Contudo, o princípio ativo Linaclotida atua localmente no intestino, em que essa substância reduz as dores intestinais e o desconforto do inchaço frequente. Sua diferença é o fato de que ao não ser absorvida pelo organismo se torna uma seletividade ilimitada, pois ao se ligar aos denominados receptores do guanilato ciclase c, torna-se efetiva na superfície do intestino, interrompe a sensação de dor e ainda libera o acesso de líquido do organismo para o intestino, possibilitando os movimentos peristálticos e por conseguinte libera as fezes (CONSTELLA, INN, 2012).

3.2 FARMACOCINÉTICA

O princípio ativo Linaclotida já é comercializado pelo nome de Constella[®] e Linzess[®] em alguns países como nos Estados Unidos e no Canadá. Sua principal indicação terapêutica conta com dosagem recomendada para o tratamento de síndrome do intestino irritável com constipação, 290 microgramas, e para constipação idiopática crônica, 145 microgramas (FDA, 2012).

De acordo com os estudos realizados pela Indústria Almirall S.A. e aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos, o medicamento, em cada cápsula, é composto por 290 microgramas de linaclotida para a constipação intestinal. É caracterizado pela forma farmacêutica em evidência de aparência opaca, de cor branca a esbranquiçada, marcada visualmente com 290 a tinta cinzenta (CONSTELLA, INN, 2012).

Na concentração estabelecida só é permitida a ingestão de uma cápsula uma vez ao dia de Linaclotida composta por 290 microgramas. A cautela na administração do ativo remete a cuidados e, mesmo os estudos comprovando que não há risco com o medicamento, e não necessitar de ajustes de doses no caso do paciente ter compromisso renal ou por ser idoso, devemos estar sempre em constante estudo na análise clínica de eficácia após a fase de

comercialização. Com relação a população pediátrica não existem dados disponíveis sobre a eficácia e a segurança no intervalo das idades de 0 a 18 anos, e, dessa forma, ao mesmo tempo não é recomendada (CONSTELLA, INN, 2012).

O parâmetro de absorção é quase nulo, sendo minimamente detectável no plasma, pois, ao ingerir o medicamento, ele passa pelo trato gastrointestinal na parte superior, ao chegar na parte inferior se liga ao guanilato ciclase, proporcionando o efeito esperado. Sobre a distribuição é relatado que não foram realizados estudos sobre esse parâmetro. Já a biotransformação nos remete a evidência da linaclotida e de seu metabólito primário, a destirosina, que é metabolizada no TGI e são reduzidos proteolizados por enzimas no local do TGI em pequenos e/ou mínimos peptídeos os quais se transformam naturalmente. Finalizados os estudos foi comprovado que a linaclotida e seu metabólito ativo primário, destirosina, não induzem ou ativam a atividade das enzimas do citocromo P450, então não há interferência em sua função. A eliminação ocorreu através do metabólito ativo, a destirosina, em dados promissores na realização dos estudos comprovados pela Indústria Farmacêutica Almirall S.L. Dos 18 pacientes voluntários saudáveis, cerca de 3 a 5 % da dose foi encontrada nas fezes (CONSTELLA, INN, 2012).

Conforme as propriedades apresentadas a seguir não foram realizados estudos que determinaram impactos relacionados a posologia com diferença de idade e sexo. A característica do medicamento em atividade na constipação intestinal atende pelo nome de Constella[®] ou Linzess[®] como o princípio ativo a linaclotida (CONSTELLA, INN, 2012).

A forma farmacêutica é constituída por um frasco que contém uma ou mais embalagens de sílica gel para manter as cápsulas secas, o armazenamento é de limitada especificidade sendo abaixo de 30°C, o prazo de validade é de 2 anos antes da abertura da embalagem. As formas de apresentação correspondem à frascos com 10, 28, 60 e 90 cápsulas, mas nem todas as formas são comercializadas (CONSTELLA, INN, 2012).

Contudo, os relatos de segurança clínica não oferecem riscos aos indivíduos, pois as bases de conhecimentos fornecidos de farmacologia de segurança, toxicidade, genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento não geram preocupação para o ser humano (CONSTELLA, INN, 2012).

Já o medicamento Linzess[®] é uma marca registrada da Ironwood Pharmaceuticals, Inc, distribuído pela Allergan USA, com o mesmo princípio da Constella[®], que é a linaclotida. De uma forma simplificada, o medicamento possui os mesmos desfechos avaliados pela

Constella[®]. A princípio possui um único mecanismo de ação farmacocinética bem estabelecido, colaborando com padrões idênticos e, com maior relevância, temos medidas importantes designadas aos pacientes pediátricos de que não é aconselhável o uso devido ter a segurança e a eficácia em camundongos comprometida, levando a desenvolver problemas graves de desidratação. Com isso, a diferença apresentada é a de que temos uma concentração a mais das citadas acima. Como já sabemos, o medicamento Linzess[®] apresenta uma dose de 72 microgramas levando em conta a eficácia esperada (FDA, 2012).

3.3 ESTUDOS CLÍNICOS

Para comprovar a eficácia da linaclotida, foram realizados ensaios clínicos promissores permitindo avaliar a segurança clínica. A aprovação da linaclotida foi feita mediante os ensaios da fase três para constipação intestinal (HUTCHINS & ALLMOND, 2013).

O desenvolvimento do estudo expressa duas causas que serão aplicadas por diferentes artigos, com seus respectivos autores. A primeira condição avaliada é a síndrome do intestino irritável com constipação, em que os estudos realizados em humanos - ambos os pacientes voluntários eram mulheres -, relatando sintomas como dor abdominal. Com isso, criaram uma escala de pontos para a linaclotida e para o placebo, resultando em 5,6 a 5,7 e 5,5 a 5,6 para linaclotida e o placebo, respectivamente, de 11 pontos sendo que numa escala de 0 a 10, 0 representa sem dor e 10 dor intensa (HUTCHINS & ALLMOND, 2013).

Na análise realizada por Hutchins & Allmond, foram avaliados 804 participantes voluntários, os quais se dispuseram a testar a linaclotida com concentração de 290 mcg e o placebo no período de 26 semanas. Os dados avaliados em questão são relacionados à resposta de dor e aos efeitos adversos, pelos quais designaram efeitos positivos na terapia medicamentosa. Para que o medicamento seja aprovado, deve-se seguir as orientações da FDA para tratamento da síndrome do intestino irritável com constipação, cujo resultado deve atingir uma melhora de 30% da dor abdominal diária, cooperando ainda para que haja movimentos como sensação de evacuação completa por pelo menos 6 a 12 semanas de tratamento. Dessa forma, o medicamento foi aprovado com base nos ensaios de dois estudos clínicos de fase três.

A segunda causa é a Síndrome Idiopática Crônica, definida como causa desconhecida causada por doenças ou por medicamentos. O ensaio clínico nos revela que os pacientes

voluntários foram no total de 1272, com uso da medicação por um período de 12 semanas e com a concentração de 145 mcg e de 290 mcg. Contudo, ao completar quatro semanas, foi retirado a dosagem de 145 mcg e administrado a outra dose de 290 mcg ou o placebo. A dose de 290 mg provocou um aumento na sensação de evacuação completa espontânea, e, com o placebo, houve uma diminuição na frequência espontânea de evacuação, demonstrando resultados clínicos promissores para o tratamento da Constipação Idiopática Clínica.

AUTORES	CONCENTRAÇÃO	TEMPO DE USO	NÚMERO DE PACIENTES	BENEFICÍOS
<i>Rey et al.</i>	290 mcg	10 semanas	39 pacientes	Melhora significativamente a hipersensibilidade retal, os sintomas de IBS-C e a QV
<i>Fukudo et al.</i>	290 mcg	52 semanas	186 pacientes	Melhora na frequência de SBM
<i>Viola et al.</i>	145 mcg	52 semanas	375 pacientes	Eficaz na melhoria dos principais sintomas da IBS-C
<i>Pavit et al.</i>	290 mcg	12 semanas	17 214 paciente	eficácia relativa a longo prazo
<i>Serrano et al.</i>	290 mcg	12 semanas	96 pacientes	Melhora os sintomas de IBS-C
<i>Mascarenhas et al.</i>	290 mcg	6 meses	30 pacientes	Reduzir os principais sintomas da SII-C

Shah <i>et al.</i>	145 mcg 290mcg	2 semanas	10.369 pacientes	Eficácia e tolerabilidade semelhantes no tratamento de IBS-C e CIC.
--------------------	-------------------	-----------	------------------	---

Fonte: Os autores

3.4 EFEITOS ADVERSOS

Com as interpretações dos ensaios clínicos, facilitou-se o entendimento das principais reações adversas que foram específicas com o uso do ativo nos participantes voluntários do teste de eficácia. Nesse sentido, relatou-se diarreia como consequência do resultado clínico mais comum e, às vezes, se desenvolvendo para uma causa grave, além de dor abdominal, flatulência, dor de cabeça, gastroenterite viral e distensão abdominal (HUTCHINS & ALLMOND, 2013).

Reforça-se que a medicação não é indicada para crianças e adolescentes abaixo de 18 anos, uma vez que foram observadas mortes em camundongos jovens devido à alta expressão intestinal do guanilato ciclase c, podendo desenvolver diarreia grave. Além disso, as informações são incertas a respeito da utilização da medicação durante gravidez e amamentação em razão das respostas serem limitadas nos estudos clínicos realizados e, por isso, o uso não é aconselhado (FDA, 2012).

Em concordância, o uso do ativo linaclotida com outros medicamentos e com a presença de diarreia poderá interferir na eficácia dele. Por exemplo, os contraceptivos orais podem tornar a linaclotida não eficiente; já a levotiroxina necessita de dosagem cautelosa e exata. Alguns medicamentos podem aumentar o risco de desenvolver diarreia quando administrados com a Constella[®], como: inibidores da bomba de prótons, anti-inflamatórios não esteroidais e laxantes. A interferência com alimentos desencadeará frequência de fezes mais soltas, por isso é aconselhada a administração da linaclotida 30 minutos antes da refeição e uma vez ao dia (FDA, 2012).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo em questão nos revela o conhecimento de uma nova terapia farmacológica com um grande potencial para o tratamento dos sintomas de constipação intestinal. Os dados apresentados designam uma grande importância para a sociedade uma vez que apresentam a constipação intestinal e buscam maneiras ilimitadas de tratar ou curar os sintomas.

Com isso, a análise enfoca a qualidade de vida dos pacientes, em razão da constipação intestinal causar desgaste ao paciente gerando incômodos e sensações não agradáveis no cotidiano. O fato de o novo medicamento aprovado nos Estados Unidos ter um custo bem elevado, tornando o indisponível para a sociedade e limitando o seu uso, significa que, posteriormente e com a avaliação do Ministério da Saúde e da ANVISA, poderá ser avaliado seu custo-benefício. Caso seja acessível aos pacientes ou ao sistema de saúde, será liberado e administrado no Brasil promovendo o tratamento eficaz nos sintomas de constipação intestinal, levando alívio aos pacientes.

Em vista disso, neste trabalho pudemos ver que a eficácia do ativo linaclotida é comprovada, sendo uma nova linha de tratamento, com o perfil farmacocinético de alta relevância, eficiência e que contribui para o alívio dos sintomas, além de também atuar no alívio de dores intestinais, sendo um ativo promissor. Assim, o ativo linaclotida traz respostas benéficas, toleráveis e de segurança condizente com o início na terapêutica em grande desenvolvimento e, supostamente em breve, após a aprovação da ANVISA, ocorrerá a circulação no Brasil, possibilitando a sua adesão ao tratamento.

5. REFERÊNCIAS

ALVES, J.G. Constipação intestinal. Brasil, v.101, n.2, março/abril, 2013. Disponível em: <https://www.files.bvs.br/upload/s/0047-2077/2013/v101n2/a3987.pdf>. Acesso em 17 de março de 2021.

CONSTELLA: cápsula. Responsável técnico Almirall, S.A. Barcelona: Indústrias Farmacêuticas Almirall, S.L., 2012. 1 bula de remédio. 28 p. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140220127834/anx_127834_pt.pdf. Acesso: 14 de abril de 2021.

CONSTELLA: cápsula. Responsável técnico Allergan Pharmaceuticals International Limited: Allergan Pharmaceuticals International Limited 2017. 1 bula de remédio. 30 p. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/consulta-epar-product-information_pt.pdf. Acesso: 14 de março de 2021.

CORSETTI, M.; Tack, J. Linaclotida: Um novo medicamento para o tratamento de constipação crônica e síndrome do intestino irritável com constipação. *United European Gastroenterol*, Leuven, v.1, n.1. p. 7-20, fev. 2013. DOI 10.1177/2050640612474446. Disponível em: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/2050640612474446>. Acesso 20 de março de 2021.

DARROZ, J.V. et al. Utilização de fitoterápicos no tratamento de constipação intestinal. *Arq.Ciênc.Saúde UNIPAR*, Umuarama, v.18, n.2, p,113-119, maio/ago.2014.

DROSSMAN, D.A.; CORAZZIARI, E.; DELVAUX, M.; SOILLER, R.; TALLEY, N.J.; THOMPSON, W.G.; WHITEHEAD, W.E. ROMA III as doenças gastrointestinais funcionais. In: DROSSMAN, D.A. CORAZZIARI, E.; DELVAUX, M.; SOILLER, R.; TALLEY, N.J.; THOMPSON, W.G.; WHITEHEAD; Apêndice B: os critérios de diagnóstico de ROMA III para os distúrbios gastrointestinais funcionais. MecLean, VA: Deagon Associates, 2012, 3rd ed, p.885-893.

FALCÓN, B.S; AROS, S.D; Mearin, F; RÍOS, C.C. L; SERRA J; MINGUEZ, M; HUGUET, M. M; PERELLÓ, A; SANTANDER, C; AISA, Á. P; RODRIGUEZ, I. B; REY, E. A resposta clínica ao linaclotide na semana 4 prevê uma resposta sustentada na síndrome do intestino irritável com constipação e melhorias nos sintomas digestivos e extra-digestivos. *Afiliações* PMID: 31428193 PMCID: PMC6683318 DOI: 10.1177 / 1756284819857358 Artigo PMC grátis *Therap Adv Gastroenterol*. 5 de agosto de 2019; 12: 1756284819857358. DOI: 10.1177 / 1756284819857358. eCollection 2019.

FERREIRA, A.I.; GARRIDO, M.; CASTRO-POÇAS, F. Síndrome do intestino irritável: notícias de um antigo distúrbio. *Portuguese Journal of Gastroenterology*, Porto, v.27, p.255-268, nov.2019. DOI 10.1159/000503757. FUKUDO, S.; MIWA, H.; NAKAJIMA, A.; KINOSHITA, Y.; KOSAKO, M.; NAKAGAWA, A.; AKIHO, H.; KUROISHI, K.; JOHNSTON, J.M.; CURRIE, M.; OHKUSA, T. Estudo de determinação de dose de linaclotida em pacientes japoneses com constipação crônica: um estudo de fase II randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. *Neurogastroenterol Motil*, China, v.30, n.12, e.13442, 2018. DOI 10.1111/nmo.13442.

GARCIA, L.B.; BERTOLINI, S.M.M.G.; SOUZA, M.V.; SANTOS, M.S.F.; PEREIRA, C.O.M. Constipação intestinal: aspectos epidemiológicos e clínicos. *Revista Saúde e Pesquisa*. Maringá, v.9, n.1, p.153-162, jan/abr.2016- ISSN 1983-1870 - e ISSN 2176-9206.

HUTCHINS, R.T.; ALLMOND, K. Linaclotide (Linzess) para a síndrome do intestino irritável com constipação e para constipação idiopática crônica. *P & T*, v.38, n.3, março, 2013. PMC3638410. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3638410/>. Acesso em: 15 de março de 2021.

JOHNSTON, J.M.; SHIFF, S.J.; QUIGLEY, E.M.M. Uma revisão clínica da linaclotida na síndrome do intestino irritável com constipação. *Current Medical Research & Opinion*, Cambridge, 2013, v.29, n. 2, p. 149-160. DOI: 10.1185/03007995.2012.754743.

LABEL : cápsula. Responsável técnico Ironwood Pharmaceuticals, Inc. Massachusetts: Allergan USA, 2017. 1 bula de remédio. 21 p. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202811s013lbl.pdf. Acesso: 15 de abril de 2021

LAYER, P.; STANGHELLINI, V. Artigo de revisão: linaclotide para o tratamento de irritáveis síndrome do intestino com constipação. v.39, n. 4, p. 371-384, jan. 2014. DOI 10.1111/apt.12604. Disponível em: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apt.12604>. Acesso: 26 de abril de 2021.

LEE, N.; WALD, A. A farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia clínica, segurança e tolerabilidade da linaclotide. Estados Unidos, v.7, n.5, p. 651-659, 2011. Disponível em: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21446888>. Acesso em: 7 de maio de 2021.

LINZESS:cápsula.Responsável técnico Ironwood Pharmaceuticals, Inc. Massachusetts: Allergan USA, 2017. 1 bula de remédio. 21 p.Disponível em:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202811s013lbl.pdf. Acesso: 15 de abril de 2021.

PAVIT, L.; CAMILLERI, M.; BURR, N.E.; QUIGLEY, E.M.M.; BLACK, C, J.; FORD, A.C. Eficácia dos medicamentos na constipação idiopática crônica: uma revisão sistemática e meta-análise de rede. The Lancet, Reino Unido, v.4, ed. 11, p. 831-844, nov. 2019. DOI 10.1016/S2468-1253(19)30246-08.

PINHEIRO, A. K.; MATIAS, V. L. G. G.; TOMAZ, A. T. J.; SILVA, J. N.; MINETTO, F. M. B. Constipação intestinal: tratamento com fitoterápicos. **Revista Científica FAEMA**: Revista da Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes, v.9, n. ed esp., p. 559-564, maio/junho, 2018.QUIGLEY, E.M.M.; TACK, J.; CHEY, W.D; RAO, S.S.; FORTEA, J.; FALQUES, M.; DIAZ, C.; SHIFF, S.J.; CURRIE, M.G.; JOHNSTON, J.M. Ensaio clínico randomizados: estudos de fase 3 da linaclotide em IBS-C - uma análise adicional pré-especificada com base em endpoints especificados pela Agência Europeia de Medicamentos. v.37, n.1, p. 49-61, nov.2012. DOI 10.1111/ apt.12123.

RAO, S. M.D.; LEMBO, A.; SHIFF, S.; LAVINS, B.; CURRIE, M.; JIA, X.; SHI, K.; MACDOUGALL, J.; SHAO, J.; ENG, P.; FOX, S.; SCHEIER, H.; KURTZ, C.; JOHNSTON, J. Um ensaio clínico randomizado e controlado de 12 semanas com um período de abstinência randomizado de 4 semanas para avaliar a eficácia e a segurança da linaclotide na síndrome do intestino irritável com constipação. Am J Gastroenterol, EUA, v. 107, 11. ed, p.1714-1724, nov. 2012. DOI 10.1038/ ajg. 2012.255.

REY, E.; MEARIN, F.; ALCEDO, J.; CIRIZA, C.; DELGADO-AROS, S.; FREITAS, T.; MASCARENHAS, M.; Mínguez, M.; SANTOS, J.; SERRA, J. Otimizando o uso de lincloctida em pacientes com síndrome do cólon irritável predominante da constipação: um relatório de consenso de especialistas. Adv Ther, Estados Unidos, v.34, n.3, p.587-598, mar. 2017. DOI 10.1007/ s12325-016-0473-8.

SHAH, E.D.; KIM, M.H.; SCHOENFELD, P. Eficácia e tolerabilidade dos agonistas da guanilato ciclase-c para a síndrome do intestino irritável com constipação e constipação idiopática crônica: uma revisão sistemática e meta-análise. Am J Gastroenterol, New York, v.113, n.3, p.329-338, mar. 2018. DOI 10.1038/ ajg.2017.495.
UFJF. Fisiologia gastrointestinal. Disponível em:<
https://www.ufjf.br/laura_leite/files/2019/06/Sistema-gastrintestinal-II.pdf b. Acesso em: 21 de abril de 2021.

VIOLA, A.; MIEHIKE, S.; BECK, E.; WISEMAN, G.; LAYER, P. Eficácia e tolerabilidade no tratamento da síndrome do intestino irritável com constipação em um ambiente real -

resultados de um estudo não intervencionista alemão. Nova York, v.56, n.7, p. 738-744, 2018.
DOI 10.1055/ s0043-124875.

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO

Eu Janaina Ferreira de Souza Faria RA 30068
Declaro, com o aval de todos os componentes do grupo a:

AUTORIZAÇÃO (X)

NÃO AUTORIZAÇÃO ()

Da submissão e eventual publicação na íntegra e/ou em partes no Repositório Institucional da Faculdade Unida de Campinas – FACUNICAMPS e da Revista Científica da FacUnicamps, do artigo intitulado: farmácia para tratamento da constipação intestinal.

De autoria única e exclusivamente dos participantes do grupo constado em Ata com supervisão e orientação do (a) Prof. (a): Anissa Felipe Borges

O presente artigo apresenta dados válidos e exclui-se de plágio.

Curso: Farmácia. Modalidade afim Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) para graduação.

Janaina Ferreira de Souza Faria
Assinatura do representante do grupo

Anissa Felipe Borges
Assinatura do Orientador (a):

Obs: O aval do orientador poderá ser representado pelo envio desta declaração pelo email pessoal do mesmo.

Goiânia, 09 de Junho de 2021