



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

GILMARA HOLANDA DA CUNHA

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA TINTURA DE JALAPA NO
TRATAMENTO DA CONSTIPAÇÃO INTESTINAL FUNCIONAL**

FORTALEZA
2009

GILMARA HOLANDA DA CUNHA

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA TINTURA DE JALAPA NO
TRATAMENTO DA CONSTIPAÇÃO INTESTINAL FUNCIONAL**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes
Co-Orientador: Dr. Francisco Vagnaldo Fechine

FORTALEZA

2009

C978a Cunha, Gilmará Holanda da
 Avaliação da eficácia terapêutica da tintura de jalapa no
 tratamento da constipação intestinal funcional / Gilmará
 Holanda da Cunha. – Fortaleza, 2009.
 161 f.: il.

 Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de
 Moraes

 Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará.
 Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza-Ce,
 2009

 1. Constipação Intestinal. 2. Jalapa. 3. Ensaio Clínico. 4.
 Medicamentos Fitoterápicos. 5. Laxantes. I. Moraes, Maria
 Elisabete Amaral de (orient.) II. Título

CDD: 616.35

GILMARA HOLANDA DA CUNHA

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA TINTURA DE JALAPA NO
TRATAMENTO DA CONSTIPAÇÃO INTESTINAL FUNCIONAL**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

Aprovado em: 12 de janeiro de 2009.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Francisco Vagnaldo Fachine (Co-Orientador)
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Gisela Costa Camarão
Universidade Federal do Ceará



DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a Deus,
Pela saúde que me proporciona todos os dias para
desempenhar minhas atividades de vida.*

*Aos meus pais,
Dedico todas as horas de estudo, cada lágrima de
saúde e todas as minhas realizações.*

*Ao meu noivo,
A pessoa que escolhi para compartilhar meus
sonhos e minha vida.*



AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser o companheiro de todas as horas, o qual me concede a coragem necessária nos momentos de desânimo e indecisão.

Aos meus pais, Gilmar Ferreira da Cunha e Tânia Maria Holanda da Cunha, pelo carinho, respeito, apoio constante e exemplo de dedicação aos filhos, os quais, algumas vezes, deixaram de viver seus sonhos para dar prioridade aos nossos, fazendo tudo o que podiam para nos proporcionar o melhor que podiam nos dar.

Aos meus irmãos, Gilmar Ferreira da Cunha Júnior e Giselly Holanda da Cunha, pelo carinho que têm por mim.

Ao meu noivo, Alfredo Silveira Araújo Neto, pelas demonstrações de amor, respeito, paciência, companheirismo, incentivo e apoio constante nas minhas decisões.

Aos meus tios, Francismar Gomes e Lúcia de Oliveira e aos meus primos, Sylvania, Sofia e Júnior Gomes, por terem me acolhido como filha e tratado como irmã.

À Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes, pela orientação e incentivo no mestrado em farmacologia, pelo exemplo de determinação diante da vida e por despertar em mim, através da Unidade de Farmacologia Clínica, o interesse pela realização de ensaios clínicos e da pesquisa em farmacologia.

Às pacientes portadoras de constipação intestinal, que voluntariamente se dispuseram a utilizar um fitoterápico com ação em seu próprio organismo e dedicaram seu tempo para a realização desse estudo.

Ao Dr. Francisco Vagnaldo Fachine, pelo apoio constante, pela paciência e colaborações valiosas durante todo o desenvolvimento e análise de dados desse estudo.

À Dra. Jonaina Costa de Oliveira, pela amizade, apoio na minha dissertação e alegria que transmite.

Aos Drs. Fernando Antônio Frota Bezerra, Manoel Odorico de Moraes, Gisela Costa Camarão e Wanda Santos de Andrade, pelo apoio e conhecimento que transmitem.

Aos professores do Programa de pós-graduação em Farmacologia, pelas brilhantes orientações acerca do ensino.

Aos colegas do mestrado e doutorado em Farmacologia, em especial, Rafael Jorge, Josiane Ketz, José Roberto e Patrícia Freire, pelo compartilhar de idéias e experiências, pela convivência e momentos de descontração durante as disciplinas realizadas.

A todos da Unidade de Farmacologia Clínica. Aos pós-graduandos Luciana Ximenes, Ismenia Osório, Andréa Pontes, Patrícia Dantas, Demétrius Fernandes, Ana Leite, Naracélia Teles, Taíse Cavalcante, Arnaldo, Joelma e Aline Kércia pela amizade e aprendizado diário.

Aos bolsistas de iniciação científica, Gabriela Justa, Hugo, Sawana e Maria Paula. Aos funcionários Malu Amaral, Fábria Beserra, Tereza Rocha, Flávia, Flávio Gonçalves, Sr. Francisco e Sr. Dantas, Paulo Sérgio, dona Bia e Dalva, e aos demais que direta ou indiretamente contribuíram para meu crescimento, como pesquisadora e profissional.

Aos funcionários do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, em especial, Aura Rhanes, Alana, Sr. Francisco e Sr. Fernando.

Ao serviço de coloproctologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, por atender os pacientes portadores de constipação encaminhados por esse estudo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Instituto Claude Bernard (InCB), FINEP, MCT, MS, FUNCAP, CNPq, pela colaboração financeira e incentivo no desenvolvimento da pesquisa nacional.



ΕΠÍΓΡΑΦΕ

“...Bem-aventurado o homem que acha a sabedoria, e o homem que adquire conhecimento. Porque é melhor que a prata, e maior o seu lucro que o ouro mais fino. A sabedoria é mais preciosa do que os rubis, e tudo o que mais possas desejar não se pode comparar a ela... Não a abandones e ela te guardará; ama-a, e ela te protegerá. A sabedoria é a coisa principal; adquire pois a sabedoria, emprega tudo o que possuis na aquisição do entendimento...”

(Provérbios³⁻⁴)



RESUMO

RESUMO

Avaliação da Eficácia Terapêutica da Tintura de Jalapa no Tratamento da Constipação Intestinal Funcional. Gilmara Holanda da Cunha. Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

A *Operculina alata*, conhecida como jalapa, é uma planta cuja raiz é utilizada pela população em virtude do seu efeito laxante. Um ensaio clínico duplo cego, controlado por placebo, randomizado e paralelo avaliou a eficácia terapêutica da tintura de jalapa no tratamento da constipação intestinal funcional, na Unidade de Farmacologia Clínica, Ceará, Brasil. Foram dois grupos de tratamento, o grupo Jalapa e o grupo Placebo, ambos compostos por 38 voluntários com constipação intestinal funcional. O estudo teve 3 fases, cada uma com duração de 7 dias, em que o voluntário registrava num diário dados das evacuações. No pré-tratamento houve a seleção de voluntários. No tratamento ocorreu a randomização e administração da tintura de jalapa ou placebo. No pós-tratamento os voluntários foram observados após suspensão da tintura de jalapa ou placebo. A eficácia foi avaliada através das variáveis primárias: frequência média de evacuações (FME), consistência média das fezes (CMF) e melhora global da constipação (MGC). As variáveis secundárias foram proporção de evacuações com dor (PED), proporção de evacuações com esforço (PEE), número de dias seguidos sem evacuar (DSE) e grau de melhora da constipação. Todos os voluntários participantes foram do sexo feminino. No grupo Placebo houve perda de segmento de 5 voluntárias e no grupo Jalapa, apenas duas desistiram. A maioria das voluntárias procedia da cidade de Fortaleza. O menor grau de escolaridade encontrado foi o ensino fundamental incompleto representado por 10,5% da amostra. Havia uso de agentes laxativos por 69,8% das voluntárias. No pré-tratamento, os grupos Jalapa e Placebo mostraram semelhança estatística quanto à idade, IMC e CMF, mas diferiram quanto a FME, onde o grupo Placebo ($0,321 \pm 0,108$) apresentou valores maiores que os grupo Jalapa ($0,262 \pm 0,132$). No tratamento e pós-tratamento, a FME e a CMF foram significativamente maiores no grupo Jalapa que no grupo Placebo, com 55,26% dos voluntários do grupo Jalapa apresentando aumento simultâneo dos valores da FME e CMF, o que foi representado pela MGC, com probabilidade 3,5 vezes maior de melhorar da constipação com a tintura de jalapa que com o placebo. Os valores da PED, da PEE e do DSE no grupo Jalapa foram menores e estatisticamente significantes que os do grupo Placebo nas fases de tratamento e pós-tratamento. A proporção de voluntários do grupo Jalapa que relataram alívio razoável e total dos sintomas da constipação nas fases de tratamento e pós-tratamento foram significativamente maiores que no grupo Placebo. Houve alterações da pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca, mas foram consideradas sem relevância clínica. Não ocorreram alterações de massa corporal e eventos adversos graves, mas destacaram-se a tontura, cefaléia e dor abdominal. Este estudo concluiu que a tintura de jalapa é eficaz no tratamento agudo da constipação intestinal funcional nos voluntários estudados.

Palavras-chave: Constipação intestinal; Jalapa; Ensaio clínico; Medicamentos fitoterápicos, Laxantes; Eficácia.



ABSTRACT

ABSTRACT

Evaluation of the Therapeutical Effectiveness of the Tintura of Jalapa in the Treatment of the Functional Constipation. Gilmara Holanda da Cunha. Supervisor: Professor Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertation presented for the title of master in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará.

The *Operculina alata*, known as Jalapa, is a plant whose root is used by the population because of its laxative effect. A double-blind clinical trial, placebo controlled, randomized, parallel evaluated the therapeutic efficacy of tincture of Jalapa in the treatment of functional constipation in the Unit of Clinical Pharmacology, Ceará, Brazil. There were two treatment groups, the Jalapa group and the Placebo group, both consisting of 38 volunteers with functional constipation. The study had 3 phases, seven days in each phase, in which the volunteer data recorded in a diary of bowel movements. During the pre-treatment there was the selection of volunteers. In the treatment occurred the randomization and administration of tincture of Jalapa or placebo. The post-treatment were observed after the voluntary suspension of tincture of Jalapa or placebo. The effectiveness was evaluated through the primary variables: average frequency of evacuations (AFE), average consistency of faeces (ACF) and global improvement of constipation (GIC). Secondary variables were the proportion of evacuations with pain (PED), proportion of effort evacuations (PEE), number of consecutive days without evacuation (DWE) and degree of improvement in constipation. All volunteer participants were female. In the placebo group there was lost segment of 5 volunteers and in the Jalapa group, only two were removed. Most volunteers came from the city of Fortaleza. The lower level of education found the primary school was represented by 10.5% of the sample. There was use of laxative agents by 69.8% of volunteers. In the pre-treatment, Jalapa and Placebo groups showed statistically similar in age, BMI and ACF, but differed in the AFE, where the Placebo group (0321 ± 0108) showed that the largest group Jalapa (0262 ± 0132). In the treatment and post-treatment, the AFE and ACF were significantly higher in Jalapa group than in the Placebo group, with 55.26% of volunteers of the Jalapa group showing increased values of AFE and ACF, which was represented by the GIC with 3.5 times more likely to improve the constipation with the tincture of Jalapa that with placebo. The values of the PED, the PEE and the DWE in Jalapa group were lower and statistically significant than those in the placebo group during treatment and post-treatment. The proportion of volunteers reported that the Jalapa group reasonable and complete relief of symptoms of constipation during treatment and after treatment was significantly higher than in the placebo group. There were changes in systolic blood pressure, diastolic and heart rate, but were without clinical relevance. There were no changes in body mass and serious adverse events, but highlighted to dizziness, headache and abdominal pain. This study found that the tincture of Jalapa is effective in the acute treatment of functional constipation in volunteers studied.

Keywords: Constipation; Jalapa; Clinical trial; Phototherapy Drugs; Laxatives; Efficacy.



LISTAS

LISTA DE FIGURAS

01.	<i>Operculina macrocarpa</i>	42
02.	<i>Operculina alata</i>	42
03.	Produto teste (Jalapa).....	51
04.	Produto placebo.....	51
05.	Consistência das fezes de acordo com a Escala de Bristol.....	62
06.	Organograma representando o acompanhamento dos voluntários, quanto à avaliação inicial, randomização, tratamento, pós-tratamento e conclusão do ensaio clínico.....	68
07.	Frequência Média de Evacuações (FME) nos grupos Placebo e Jalapa nas três fases do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento)....	74
08.	A consistência média das fezes (CMF) observada nos grupos Placebo e Jalapa nas três fases do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).....	76
09.	Percentual de melhora global da constipação (MGC) das voluntárias dos grupos Jalapa e Placebo.....	77
10.	Proporção de evacuações com dor (PED) observada nos grupos Placebo e Jalapa nas três fases do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).....	79
11.	Proporção de evacuações com esforço (PEE) observada nos grupos Placebo e Jalapa nas três fases do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).....	81
12.	Número de dias seguidos sem evacuar (DSE) observado nos grupos Placebo e Jalapa nas três fases do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).....	83
13.	Quantificação do grau de melhora da constipação nos grupos Placebo e Jalapa, na fase de tratamento.....	85
14.	Quantificação do grau de melhora da constipação nos grupos Placebo e Jalapa, na fase de pós-tratamento.....	86
15.	Pressão arterial sistólica (PAS) mensurada nos grupos Placebo e Jalapa nas três fases do estudo: pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento.....	88
16.	Pressão arterial diastólica (PAD) mensurada nos grupos Placebo e Jalapa nas três fases do estudo: pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento.....	90

17. Frequência cardíaca (FC) mensurada nos grupos Placebo e Jalapa nas três fases do estudo: pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento..... 92
18. Massa corporal (MC) mensurada nos grupos Placebo e Jalapa nas três fases do estudo: pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento..... 93

LISTA DE QUADROS

01. Características do produto teste (Jalapa) e do placebo utilizados no estudo, ambos elaborados pelo Laboratório Industrial Farmacêutico Sobral..... 52
02. Esquema de visitas do estudo de avaliação da eficácia terapêutica da tintura de jalapa no tratamento da constipação intestinal funcional..... 59

LISTA DE TABELAS

01.	Caracterização sócio-demográfica das voluntárias participantes do ensaio clínico de avaliação da eficácia terapêutica da tintura de jalapa no tratamento da constipação intestinal.....	69
02.	Doenças concomitantes e agentes laxativos utilizados pelas voluntárias participantes do estudo de avaliação da eficácia terapêutica da tintura de jalapa no tratamento da constipação intestinal funcional.....	70
03.	Alimentos que compõem a dieta das voluntárias participantes do estudo.....	71
04.	Características das voluntárias participantes do estudo quanto à idade, IMC, frequência média de evacuações (FME) e consistência média das fezes (CMF).....	72
05.	Valores da média e desvio padrão da frequência média de evacuações (FME) referentes às medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).....	74
06.	Valores da média e desvio padrão da consistência média das fezes (CMF) referentes às medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).....	76
07.	Melhora global da constipação (MGC) das voluntárias dos grupos Jalapa e Placebo.....	77
08.	Valores da média e desvio padrão da proporção de evacuações com dor (PED) referentes às medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).....	79
09.	Valores da média e desvio padrão da proporção de evacuações com esforço (PEE) referentes às medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).....	81
10.	Valores da mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) do número de dias consecutivos sem evacuar (DSE) referente às medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).....	83
11.	Quantificação do grau de melhora da constipação realizado pelas voluntárias dos grupos Placebo e Jalapa, na fase de tratamento.....	85
12.	Quantificação do grau de melhora da constipação realizado pelas voluntárias dos grupos Placebo e Jalapa, na fase de pós-tratamento.....	86

13.	Valores da média e desvio padrão da pressão arterial sistólica (PAS) referentes às medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).....	88
14.	Valores da média e desvio padrão da pressão arterial diastólica (PAD) referentes às medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).....	90
15.	Valores da média e desvio padrão da frequência cardíaca (FC) referentes às medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).....	92
16.	Valores da média e desvio padrão da massa corporal (MC) referentes às medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).....	93
17.	Eventos adversos relatados pelas voluntárias dos grupos Jalapa e Placebo. Dados analisados pelo teste exato de Fisher.....	94

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMP	Adenosina Monofosfato
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP	Trifosfato de Adenosina
Beta HCG	Fração beta do hormônio gonadotrofina coriônica humana
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMF	Consistência Média das Fezes
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CRF	Formulário de Relato de Caso
DSE	Número de dias seguidos sem evacuar
ECG	Eletrocardiograma
FME	Frequência Média de Evacuações
Gamma GT	Gamaglutamil transferase
IMC	Índice de Massa Corpórea
K ⁺	Íon Potássio
MEq	Miliequivalente
MGC	Melhora Global da Constipação
Mg ²⁺	Íon Magnésio
mL	Mililitro
MS	Ministério da Saúde
Na ⁺	Íon Sódio
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PASS	Power Analysis and Sample Size
Ph	Potencial Hidrogeniônico
PED	Proporção de evacuações com dor
PEE	Proporção de evacuações com esforço
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
UFC	Universidade Federal do Ceará
UNIFAC	Unidade de Farmacologia Clínica
5- HT ₄	5- Hidroxitriptamina



SUMÁRIO

SUMÁRIO

RESUMO	13
ABSTRACT	15
LISTA DE FIGURAS.....	17
LISTA DE QUADROS.....	19
LISTA DE TABELAS.....	20
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	22
1 INTRODUÇÃO	28
1.1 Constipação intestinal	28
1.2 Tratamento não medicamentoso da constipação intestinal	32
1.3 Tratamento medicamentoso da constipação intestinal	33
1.3.1 Colóides hidrofílicos e agentes formadores de bolo fecal.....	34
1.3.2 Agentes osmóticos.....	36
1.3.3 Agentes umectantes e emolientes fecais.....	37
1.3.4 Laxantes estimulantes ou irritantes.....	37
1.3.5 Agentes procinéticos.....	39
1.4 Outros tratamentos para constipação intestinal	40
1.5 Jalapa	41
1.6 Relevância do estudo e justificativa	44
2 OBJETIVOS	47
2.1 Objetivo geral	47
2.2 Objetivos específicos	47
3 PROTOCOLO DE ESTUDO	49
3.1 Tipo de estudo	49
3.2 Local da pesquisa	49
3.3 Aspectos éticos	49
3.4 Fitoterápico em estudo	50
3.5 Seleção dos voluntários	52
3.5.1 Critérios de inclusão do estudo.....	53
3.5.2 Critérios de exclusão do estudo.....	53
3.5.3 Critérios de retirada do estudo.....	55
3.6 Delineamento do estudo	55

3.6.1 Pré-tratamento (Visita 1 - UNIFAC: 1º dia).....	55
3.6.2 Randomização (Visita 2 - UNIFAC: 8º dia).....	56
3.6.3 Tratamento (Visita 2, 3, 4, 5, 6 -UNIFAC/ Duas auto-administrações em domicílio: 8º, 9º, 10º, 11º, 12º, 13º, 14º dias).....	57
3.6.4 Pós-tratamento ou pós-estudo (Visita 7 - UNIFAC: 15º dia).....	58
3.6.5 Encerramento (Visita 8 – UNIFAC: 22º dia).....	58
3.7 Avaliação clínica e laboratorial.....	60
3.8 Medicações, tratamentos e condutas permitidas e não permitidas durante o estudo.....	60
3.9 Avaliação da eficácia terapêutica da tintura de jalapa.....	61
3.9.1 Variáveis primárias.....	61
3.9.2 Variáveis secundárias.....	63
3.10 Análise estatística.....	64
4 RESULTADOS.....	67
4.1 Caracterização dos voluntários que participaram do ensaio clínico....	67
4.2 Valores basais.....	72
4.3 Avaliação da eficácia terapêutica através das variáveis primárias.....	73
4.3.1 Freqüência média de evacuações (FME).....	73
4.3.2 Consistência média das fezes (CMF).....	75
4.3.3 Melhora global da constipação (MGC).....	77
4.4 Avaliação da eficácia terapêutica através das variáveis secundárias..	78
4.4.1 Proporção de evacuações com dor (PED).....	78
4.4.2 Proporção de evacuações com esforço (PEE).....	80
4.4.3 Número de dias seguidos sem evacuar (DSE).....	82
4.4.4 Grau de melhora da constipação.....	84
4.5 Avaliação dos sinais vitais e dados antropométricos.....	87
4.5.1 Pressão arterial sistólica (PAS).....	87
4.5.2 Pressão arterial diastólica (PAD).....	89
4.5.3 Freqüência cardíaca (FC).....	91
4.5.4 Massa corporal (MC).....	93
4.6 Eventos adversos.....	94
5 DISCUSSÃO.....	96
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	107
7 CONCLUSÃO.....	110

REFERÊNCIAS	112
APÊNDICES	
APÊNDICE A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	119
APÊNDICE B: Diário do Voluntário.....	128
APÊNDICE C: Medicações com uso regular proibido.....	131
APÊNDICE D: Formulário de Relato de Caso (CRF).....	133
APÊNDICE E: Lista de Randomização.....	153
APÊNDICE F: Informativo para recrutamento de voluntários do ensaio clínico de avaliação da eficácia terapêutica da tintura de jalapa no tratamento da constipação intestinal funcional.....	156
ANEXOS	
ANEXO A: Escala de consistência das fezes (Escala de Bristol).....	159
ANEXO B: Parecer do Comitê de Ética.....	161



INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Constipação intestinal

A constipação intestinal ou prisão de ventre (do latim: *con*, junto; *stipare*, contração ou compressão) é uma série de sintomas de difícil quantificação, onde a dificuldade em evacuar é o principal sintoma relatado.

A literatura pertinente ao assunto refere vários fatores epidemiológicos de risco para o desenvolvimento de constipação intestinal, como idade, sexo feminino, baixo nível socioeconômico, dieta com baixo consumo de fibras e o estilo de vida dos países industrializados, nos quais predominam alimentos do tipo *fast food*. A modificação dos hábitos alimentares gerada pela tecnologia tem introduzido o consumo de alimentos refinados desprovidos de fibras vegetais, contidas em maior quantidade nas cascas das frutas e legumes. Por esse motivo, há nos países desenvolvidos, uma alta incidência de constipação intestinal, que era pouco frequente no passado (ANDRE; RODRIGUEZ; MORAES FILHO, 2000).

Segundo pesquisas, 25% da população dos Estados Unidos da América (EUA) referem constipação, mais frequentemente mulheres e idosos. Embora seja geralmente considerada benigna, a constipação grave pode levar alguns pacientes a apresentarem quadros clínicos importantes, como infecções do trato urinário e prolapso retal, enquanto a obstrução fecal em idosos e em pacientes institucionalizados pode resultar em úlceras intestinais contaminadas (PASRICHA, 2006).

Para Higgins & Joanson (2004), a constipação intestinal ocorre mais frequentemente em faixas etárias acima dos 40 anos e a prevalência é três vezes maior na mulher do que no homem, sendo também mais comum em famílias de baixa renda e baixo nível educacional.

Os idosos são particularmente propensos a desenvolverem a constipação, devido à diminuição do tônus da musculatura, presença de doenças crônicas, debilidade e uso de medicações para tratamento de doenças crônicas, como hipertensão, diabetes, entre outras. A senilidade traz, do ponto de vista

fisiopatológico, um retardo do trânsito intestinal desde o segmento íleo-ceco-ascendente, o que é denominado de constipação hipocinética, ocorrendo também em pacientes restritos ao leito (KINGMA *et al.*, 1993).

Em geral, a defecação é iniciada por reflexos. Um deles é o reflexo intrínseco, mediado pelo sistema nervoso entérico local. Pode ser descrito da seguinte maneira: quando as fezes penetram no reto, a distensão da parede retal desencadeia sinais aferentes que se propagam através do plexo mioentérico para iniciar as ondas peristálticas no cólon descendente, sigmóide e reto, forçando as fezes em direção ao ânus. À medida que a onda peristáltica se aproxima do ânus, o esfíncter anal interno é relaxado por sinais inibitórios provenientes do plexo mioentérico; se o esfíncter anal externo estiver ao mesmo tempo voluntariamente relaxado, ocorrerá defecação. Todavia, o reflexo intrínseco da defecação é em si relativamente fraco. Para ser eficaz e causar a defecação, deve ser geralmente reforçado por outro tipo de reflexo: o reflexo parassimpático de defecação, que envolve os seguimentos sacros da medula espinhal (GUYTON & HALL, 1997).

Quando as terminações nervosas do reto são estimuladas, elas transmitem sinais para a medula espinhal e, a seguir, reflexamente retornam ao cólon descendente, sigmóide, reto e ânus por fibras nervosas parassimpáticas nos nervos pélvicos. Esses sinais parassimpáticos intensificam acentuadamente as ondas peristálticas e relaxam o esfíncter anal interno convertendo assim o reflexo intrínseco da defecação de um movimento fraco em potente processo de defecação que, algumas vezes, é capaz de esvaziar o intestino grosso em um só movimento desde o ângulo esplênico até o ânus (GUYTON & HALL, 1997).

A constipação pode ser classificada como sendo de origem orgânica, quando é secundária a alguma doença, ou funcional.

A constipação orgânica pode ser causada por efeitos colaterais ao uso de fármacos (tranquilizantes, anticolinérgicos, antidepressivos, anti-hipertensivos, opióides, antiácidos); distúrbios retais e anais (hemorróidas, fissuras); obstrução (câncer de intestino); condições metabólicas, neurológicas e neuromusculares (doença de Parkinson, esclerose múltipla); condições endócrinas (*diabetes mellitus*, hipotireoidismo, feocromocitoma), como também doenças do cólon comumente associadas à constipação, entre elas, a síndrome do intestino irritável e doença diverticular (SMELTZER & BARE, 2002).

Para Laraia (1999), a constipação orgânica ou secundária pode decorrer de alterações metabólicas como diabetes, amiloidose, uremia e hipocalcemia e também devido às causas endócrinas, que incluem o hipotireoidismo, feocromocitoma e a gravidez. Alterações do estado neurológico, relacionadas a tumores cerebrais e distúrbios cerebrovasculares, também podem contribuir para a constipação. Distúrbios gastroenterológicos decorrentes de hérnias, tumores, doença diverticular, megacólon chagásico, endometriose e síndrome do cólon irritável, bem como alterações do reto e do ânus, como retocele, prolapso retal, fissuras anais e hemorróidas podem levar ao desenvolvimento da constipação intestinal.

A constipação é classificada como funcional quando não existe nenhuma doença que possa ser implicada como fator causal. Decorre, pois, de uma combinação de fatores, que incluem erros alimentares, hábitos sedentários que se revelam através da não realização de atividade física, inibição do reflexo de evacuação, ausência de regularidade de horário para o esvaziamento intestinal e outros costumes comportamentais e alimentares inadequados, os quais são adquiridos devido à postura do homem moderno (AMBROGINI JÚNIOR & MISZPUTEN, 2003).

A hipoatividade ou inatividade física são fatores importantes para a manifestação da constipação intestinal, pois a contratilidade colônica é maior quando o indivíduo está em movimento do que quando está em decúbito dorsal. Os movimentos de massa do cólon são observados como ondas propulsivas de elevada amplitude, percorrendo o cólon transversal até o cólon distal, logo após as pessoas levantarem do leito pela manhã, pois os movimentos do cólon são iniciados com o estabelecimento da postura ereta, sendo acompanhados de sensação de evacuação iminente, seguidos da realização da evacuação (KINGMA *et al.*, 1993).

Embora a constipação seja considerada como um problema de diminuição da frequência das evacuações, a sintomatologia é mais complexa e subjetiva, podendo incluir dificuldade em evacuar, sensação de evacuação incompleta, distensão abdominal, desconforto, mal-estar geral e dor abdominal (BRIEJER; SCHUURKES; SARNA, 1999).

Existe uma variação individual muito grande em relação ao hábito intestinal normal, o que torna a constipação difícil de ser definida. Apesar da

diminuição da frequência de evacuações geralmente ser sinônimo de constipação, não deve ser considerada isoladamente para definição do diagnóstico de constipação, uma vez que vários outros fatores referentes às características das fezes e das evacuações devem ser observados.

Os critérios para definição de constipação crônica funcional em adultos segundo o comitê internacional Roma II são (DROSSMAN *et al.*, 1999):

- Dois ou mais dos seguintes sintomas por pelo menos 12 semanas nos 12 meses prévios:
 - esforço excessivo para defecar em mais que 25% das vezes;
 - fezes endurecidas em mais de 25% das defecações;
 - sensação de esvaziamento incompleto em mais de 25% das evacuações;
 - sensação de obstrução ou bloqueio em mais de 25% das evacuações;
 - manobras manuais para facilitar a eliminação das fezes em mais de 25% das defecações;
 - menos de três evacuações por semana.
- Ausência de fezes amolecidas.
- Critérios insuficientes para diagnóstico de síndrome do cólon irritável.

Na abordagem diagnóstica do paciente com constipação intestinal é fundamental a diferenciação entre a constipação funcional e a constipação orgânica ou secundária. A rotina diagnóstica deve envolver a anamnese, onde devem ser buscados todos os possíveis fatores implicados na etiologia da constipação, como os hábitos alimentares, a prática ou não de exercícios físicos, uso de fármacos, procedência do paciente, entre outros. O exame físico envolve uma inspeção e palpação abdominal, toque digital, exame físico períneo-anal, exame retossigmoidoscópico, colonoscopia e exame de fezes. Os exames laboratoriais também podem ser relevantes para se observar distúrbios metabólicos (LARAIA, 1999).

Nesse contexto, o tipo de tratamento para a constipação intestinal vai depender de sua classificação, se é secundária ou funcional, devendo-se seguir uma orientação individualizada para cada doença, podendo o tratamento ser medicamentoso ou não, ou até mesmo cirúrgico.

1.2 Tratamento não medicamentoso da constipação intestinal

No tratamento dos quadros funcionais de constipação preconiza-se a correção alimentar se necessária, com alimentos ricos em fibras e uma primeira refeição matinal de maior volume, aproveitando-se o reflexo gastrocólico (BLESER *et al.*, 2005). A quantidade diária de fibra alimentar ingerida deve ser de 20 a 30 gramas/dia, além de uma maior ingestão de líquidos, cerca de 1,5 litro ao dia (LEMBO & CAMILLERI, 2003). O paciente deve ser orientado sobre a questão de que as fibras estão contidas de preferência nos vegetais crus, legumes e frutas que possam ser ingeridas com as cascas e/ou sementes e, principalmente, nos grãos de trigo, aveia, milho e produtos integrais (RODRIGUEZ, 2004).

O sedentarismo e a imobilidade determinam o aparecimento da constipação intestinal. O estímulo à prática de exercícios físicos contribui para os movimentos peristálticos e para o ato da defecação (SOARES *et al.*, 1991).

A adoção de horários adequados para explorar o reflexo gastrocólico deve ser considerada (LARAIA, 1999). A escolha do horário para realização das evacuações deverá permitir o seu cumprimento todos os dias para que se obtenha num tempo relativamente curto, o despertar do reflexo da evacuação, a sensação retal da vontade de evacuar, repetitivamente, aproximadamente no mesmo horário, diariamente (SOARES *et al.*, 1991).

A restrição voluntária da evacuação ocupa destaque na instalação da constipação. Quando se ignora repetidamente o reflexo da evacuação, após a chegada das fezes ao cólon e reto, o resultado é que a adaptação dos mecanismos sensitivos fica alterada, de modo que a chegada de mais fezes ou novas ondas propulsoras é incapaz de determinar uma adequada sensação de vontade de evacuar ou de iniciar a defecação (KINGMA *et al.*, 1993).

Com a obediência às normas dietéticas acima citadas, aos poucos o paciente vai sentir vontade de evacuar após a primeira refeição da manhã ou outra ingestão alimentar (AMBROGINI JÚNIOR & MISZPUTEN, 2002).

Uma boa parte dos doentes poderá, inicialmente, ser tratada apenas com as medidas higienodietéticas sugeridas. A análise individualizada de cada caso determina se o tratamento deve incluir ou não, numa primeira abordagem, medicamentos que, por diferentes mecanismos de ação, atuem facilitando o esvaziamento do conteúdo colorretal (SANTOS JÚNIOR, 2003).

1.3 Tratamento medicamentoso da constipação intestinal

Geralmente a escolha do fármaco para tratamento da constipação intestinal ocorre de acordo com as características do paciente, como idade, grau de constipação, doenças associadas e uso de medicamentos concomitantes, entre outros fatores. Apesar de ser uma afecção simples, se não houver o tratamento adequado, poderá ocorrer problemas ao organismo posteriormente.

A cada dia novos estudos de eficácia são desenvolvidos com o objetivo de se observar os melhores fármacos para resolução da constipação. No entanto, ressalta-se a importância das medidas higiênico-dietéticas para que se possa adiar o máximo possível o uso de fármacos, com o objetivo de se evitar a dependência.

Os termos laxantes, catárticos, purgantes, laxativos e evacuates, frequentemente são usados como sinônimos, mas deve-se levar em consideração que laxação é a evacuação do material fecal formado no reto, enquanto que catarse é a evacuação do material fecal não-formado, geralmente na forma líquida e presente em todo o intestino grosso (PASRICHA, 2006).

O uso rotineiro de agentes laxativos por períodos prolongados resulta, com frequência, em complicações graves, uma vez que o paciente pode desenvolver dependência aos fármacos utilizados, passando a ter necessidade constante de medicações para realizar suas atividades fisiológicas. Assim, após anos de vigoroso uso de laxantes, as evacuações espontâneas e satisfatórias podem não ocorrer devido à atuação do ciclo vicioso causado pelo uso de laxantes.

Pasricha (2006) refere que quando laxantes forem usados, devem ser administrados na menor dose eficaz e pelo menor tempo possível para evitar abuso, pois além de perpetuar a dependência dos fármacos, o hábito do uso de laxantes pode levar à perda excessiva de água e eletrólitos.

Para Pasricha (2006), são vários os fármacos que podem ser utilizados no tratamento da constipação intestinal e eles podem atuar através dos seguintes mecanismos:

- Acentuar a retenção dos líquidos intraluminares por mecanismos hidrofílicos ou osmóticos;
- Redução da absorção global de líquidos por ações no transporte de líquidos e eletrólitos no intestino delgado e grosso;
- Alteração da motilidade por inibição das contrações segmentares (não-propulsoras) ou estimulação das contrações propulsoras.

Entre as classes de agentes laxativos que já têm sua eficácia comprovada e são mais utilizados pelos portadores de constipação intestinal estão os colóides hidrofílicos e agentes formadores de bolo fecal, os agentes osmóticos, os umectantes e emolientes fecais, os laxantes estimulantes ou irritantes e os agentes procinéticos. Todos estes agentes são descritos a seguir.

1.3.1 Colóides hidrofílicos e agentes formadores de bolo fecal

Os colóides hidrofílicos e agentes formadores de bolo fecal são representados pelas fibras e farelo de cereais, entre outros.

A *American Association of Cereal Chemists* (AACC) define fibra alimentar como a parte comestível de plantas ou análogos aos carboidratos que são resistentes à digestão e absorção pelo intestino delgado humano, com fermentação parcial ou total no intestino grosso, incluindo polissacarídeos, oligossacarídeos, lignina e substâncias associadas às plantas, as quais promovem efeitos fisiológicos,

incluindo laxativos e/ou atenuação do colesterol plasmático e/ou atenuação da glicose sanguínea (AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION, 2002).

Baseando-se em sua solubilidade em água, as fibras alimentares são divididas em dois tipos: solúveis e insolúveis.

As fibras solúveis envolvem as pectinas encontradas nas frutas (laranjas, maçãs, etc), vegetais (cenouras), nos folículos das cascas, na cevada, goma arábica e mucilagens, na qual se inclui a casca do *Psyllium*, derivada das sementes da erva *Plantago ovata*, cuja casca contém um mucilóide hidrofílico que sofre fermentação significativa no intestino grosso, aumentando a massa bacteriana do cólon. Elas têm a capacidade de incorporar água no seu interior aumentando de volume, apresentando efeito metabólico no trato gastrointestinal, ocasionando um aumento do bolo fecal e facilitando o deslizamento das fezes, além de captarem gorduras e açúcares no intestino delgado, diminuindo a absorção intestinal dessas substâncias (COPPINI; WAITZBERG; CAMPOS, 2002).

As fibras insolúveis são as celulosas, hemicelulosas e lignina, como exemplos: farelo de trigo, vegetais folhosos e as leguminosas. Apresentam efeito mecânico no trato gastrointestinal, sendo fibras de baixo grau de fermentação. Através da incorporação da água (em menor intensidade que as fibras solúveis), aumentam o bolo fecal, facilitam a excreção das fezes e aceleram o tempo de trânsito intestinal. Devido ao fato das fibras insolúveis serem dificilmente degradadas pelas bactérias colônicas, ao contrário das fibras solúveis, elas são eliminadas praticamente intactas nas fezes (YOUNG *et al.*, 2005).

Diretrizes americanas revelam que há uma melhora importante da constipação com a ingestão de 20 a 30 gramas de fibra por dia (LEMBO & CAMILLERI, 2003).

No entanto, existem algumas contra-indicações. Para Pasricha (2006), pacientes com sintomas obstrutivos, megacólon ou megarreto não devem ingerir fibras, sendo necessário tratar primariamente essas afecções, antes de se iniciar a suplementação com fibras. A flatulência é o efeito colateral mais comum, principalmente, após a ingestão de produtos contendo fibras solúveis, talvez devido à fermentação colônica, mas em geral, diminui com o tempo de uso.

1.3.2 Agentes osmóticos

Os agentes osmóticos retiram a água do sangue através da mucosa do cólon e da luz intestinal por osmose, fluidificando as fezes e estimulando a peristalse. Substâncias heterogêneas, mas que têm o mesmo efeito faz parte desse grupo, como os laxantes salinos, a lactulose, o sorbitol, o manitol e os polietilenoglicóis (KLASCHIK; NAUCK; OSTGATHE, 2003).

Os laxantes salinos incluem o sulfato de magnésio (Mg^{2+}), hidróxido de Mg^{2+} , citrato de Mg^{2+} e o fosfato de sódio.

Os laxantes que contêm Mg^{2+} podem estimular a liberação de colecistocinina, que resulta no acúmulo intraluminal de líquidos e eletrólitos e aumenta a motilidade intestinal. Além disso, para cada miliequivalente (mEq) adicional de Mg^{2+} no lúmen intestinal, o peso fecal aumenta cerca de 7 gramas. A dose habitual de sais de Mg^{2+} contém de 40 a 120 mEq de Mg^{2+} e forma 300 a 600 mL de fezes em 6 horas. No entanto, o paladar intensamente amargo de algumas preparações pode provocar náuseas, desconforto que pode ser atenuado pelo seu acréscimo em sucos de frutas (PASRICHA, 2006).

Para Pasricha (2006), os sais de fosfato são mais bem absorvidos que os compostos à base de Mg^{2+} , razão pela qual precisam ser administrados em doses maiores para induzir catarse, sendo a dose habitual para adultos de 20 a 30 mL administrados com água abundante.

A lactulose é um dissacarídeo sintético formado por galactose e frutose, que é fermentado pelas bactérias do cólon, levando à produção de ácido lático e ácido acético, os quais acarretam uma diminuição do pH intraluminal e aumento dos movimentos peristálticos. Todos esses fatores aumentam a pressão osmótica e diminuem a reabsorção de água. Contudo, devido à produção de dióxido de carbono proveniente da fermentação, pode ocorrer flatulência, distensão abdominal, diarreia, distúrbios eletrolíticos e, posteriormente, tolerância (RANG *et al.*, 2004).

O sorbitol e o manitol são hidrolisados no intestino grosso em ácidos graxos de cadeia curta que estimulam a motilidade propulsora do cólon por atraírem osmoticamente a água para o lúmen intestinal, no entanto, essas substâncias interferem com a digestão e absorção de nutrientes (SCHAEFER & CHESKIN,

1998). Apesar de eficazes, não devem ser utilizados como tratamento de rotina da constipação. O seu uso deve ser restrito a condições especiais como o preparo do cólon para a colonoscopia, como por exemplo, com o manitol (PASRICHA, 2006).

As soluções eletrolíticas de polietilenoglicol foram usadas, inicialmente, em altas doses para efeito purgativo no preparo para exames do trato gastrointestinal, como a colonoscopia. Quando administradas por via oral não são absorvidas em virtude de sua natureza osmótica, como também não são metabolizadas pelas bactérias intestinais, levando a hidratação de fezes endurecidas, diminuição do período de trânsito e dilatação das paredes do intestino, acarretando o reflexo de defecação. Ressalta-se que a relação entre dosagem e efeito é linear (KLASCHIK; NAUCK; OSTGATHE, 2003).

1.3.3 Agentes umectantes e emolientes fecais

O principal representante dessa classe é o óleo mineral, uma mistura de hidrocarbonetos alifáticos retirados da vaselina. Sendo uma substância oleosa, não digerida pelas enzimas humanas, lubrifica as fezes, facilitando o seu deslizamento.

No entanto, o óleo mineral pode levar ao desenvolvimento de reações de corpo estranho na mucosa intestinal, podendo ocorrer eliminação de óleo pelo esfíncter anal e interferência na absorção de substâncias lipossolúveis, como as vitaminas. Além disso, há o risco de refluxo do óleo para a árvore respiratória em idosos, o que pode ocasionar pneumonite lipídica (SWEENEY, 1997).

1.3.4 Laxantes estimulantes ou irritantes

Os laxantes estimulantes exercem efeitos diretos nos enterócitos, nos neurônios intestinais e na musculatura lisa do trato gastrointestinal. Induzem, provavelmente, uma inflamação branda e limitada dos intestinos delgado e grosso, que promove o acúmulo de água e eletrólitos, estimulando a motilidade intestinal. Os mecanismos de ação incluem a ativação das vias das prostaglandinas - AMP cíclico e do NO - GMP cíclico e, talvez, a inibição da Na^+ , K^+ -ATPase (PASRICHA, 2006).

Os laxativos irritantes ou estimulantes compõem um grupo de substâncias, os derivados antraquinônicos, cuja ação se faz sobre o plexo mioentérico, aumentando a motilidade colônica, assim como a secreção de água pelo íleo e cólon (SCHILLER, 2001).

Antraquinonas laxantes incluem derivados de plantas como aloe, cáscara sagrada e sena, derivados do difenilmetano e o óleo de rícino, o qual é raramente utilizado nos dias de hoje. Essas substâncias são utilizadas isoladamente ou em associação. Embora sejam eficientes devido ao seu efeito imediato, a prescrição generalizada não é aconselhável, assim como sua manutenção por períodos prolongados (BORUM, 2001).

A maior indicação de catárticos deverá ocorrer nas constipações por inércia colônica, em razão da possível correção motora, criando certo grau de hipertonicidade dos vários segmentos intestinais (TRAMONTE *et al.*, 1997).

A experiência de todos os especialistas com esse modelo de laxativos reconhece que a dose inicialmente eficaz tende a ser aumentada com o tempo de uso, devido à destruição das terminações nervosas intestinais, além de sintomas dolorosos abdominais que, potencialmente, podem provocar. Entretanto, com um devido ajuste na dose é possível adequar o benefício laxativo com mínimos desconfortos para o doente. Em caso de tratamentos de longa duração, recomenda-se a substituição dos laxantes irritantes pelos de ação osmótica ou óleos minerais puros (BRANDÃO, 2004).

Dentre os derivados do difenilmetano, o mais utilizado na prática clínica é o bisacodil, a partir do qual é muito realizada a automedicação por parte dos portadores de constipação intestinal.

Num estudo de eficácia e segurança, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo realizado na Alemanha, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o tratamento com bisacodil e o placebo, demonstrando a eficácia do bisacodil no manejo da constipação. O bisacodil é hidrolisado pelas esterases endógenas do intestino para poder exercer sua ação; além disso, é excretado nas fezes e cerca de 5% são absorvidos e eliminados na urina na forma conjugada a glicuronídeos (KIENZLE-HORN *et al.*, 2006).

1.3.5 Agentes procinéticos

O termo procinético é reservado para compostos que aumentam a motilidade do trato gastrointestinal de forma coordenada, por meio da interação com receptores específicos envolvidos na regulação do trânsito do bolo alimentar no intestino (PASRICHA, 2006). Entre esses agentes, o mais comumente utilizado é o tegaserode.

O tegaserode é um agonista parcial dos receptores 5- Hidroxitriptamina (5-HT₄) que exerce efeitos no trato gastrintestinal como um estimulante da motilidade, acelerando o trânsito no esôfago, estômago, intestino delgado e cólon ascendente, estimulando também a secreção de cloreto e água (CASH & CHEY, 2005). Na prática clínica, é muito utilizado na síndrome do cólon irritável.

Dois estudos pilotos demonstraram que o tegaserode apresentou eficácia e foi bem tolerado no tratamento da constipação crônica. Contudo, menos de 15% dos participantes de cada um desses estudos eram homens, o que deve ter ocorrido devido ao fato de que a constipação é mais prevalente em mulheres (JOHANSON; WALD; TOUGAS, 2004; KAMM *et al.*, 2005). Mas um estudo realizado por Fried *et al.* (2007), no qual havia somente voluntários do sexo masculino, também foi demonstrada a eficácia do tegaserode no tratamento da constipação.

Este fármaco está disponível para administração oral na forma de comprimidos, os quais são parcialmente absorvidos no intestino, com seus níveis plasmáticos atingindo valores máximos depois de 1,0 a 1,3 horas, com meia-vida de 11 horas, devendo ser administrado com o estômago vazio, pois a absorção é retardada pela presença de alimentos. A diarreia e a cefaléia são efeitos adversos comuns (PASRICHA, 2006).

Existem medicamentos disponíveis no mercado que combinam ações laxativas, sendo a mais comum, a combinação de fibras vegetais e substâncias levemente irritantes ou secretoras, com indicação principal nos quadros em que existe hipotonia colônica evidente, comum em idosos (BRANDÃO, 2004).

Quando a constipação tem como origem a disfunção retal, é comum a utilização de supositórios ou preparados para aplicação tópica. Ainda que se trate de um procedimento por vezes desconfortável, quando há necessidade de tratamentos

contínuos, chegam a ser em alguns casos, a melhor proposta terapêutica, principalmente no doente idoso (AMBROGINI JÚNIOR & MISZPUTEN, 2002).

1.4 Outros tratamentos para constipação intestinal

Para indivíduos jovens, cuja alteração esteja relacionada às disfunções observadas na defecografia ou na manometria anorretal, com comprometimento relacionado ao assoalho pélvico (não relaxamento do músculo puborretal, retocele, enterocele, etc.) e esvaziamento distal alterado, técnicas de relaxamento e procedimentos localizados de estimulação, por métodos do tipo *biofeedback* anorretal devem ser considerados, se maiores lesões neurológicas não estiverem presentes como etiologia do mau funcionamento do esfíncter anal externo (LEMBO & CAMILLERI, 2003).

Cirurgias de ressecção colônica não devem ser descartadas, porém se reserva essa indicação para casos extremos, em que o estudo da motilidade não só do cólon, mas de todo segmento intestinal tenha sido realizado, confirmando a inexistência de alterações motoras das porções mais altas do tubo digestivo (LEMBO & CAMILLERI, 2003).

1.5 Jalapa

A *Operculina sp.* pertence à família *Convolvulaceae*, que é composta por 51 gêneros e 1800 espécies com distribuição, principalmente, em regiões tropicais e subtropicais. Fazem parte desta família, as espécies do gênero *Ipomoea*, que produz a conhecida raiz tuberosa batata doce. A jalapa é encontrada em regiões compreendidas entre Antilhas e o Brasil, além de regiões temperadas dos Andes Mexicanos, onde o principal centro de comércio era na cidade mexicana de Jalapa, onde foi originada a sinonímia mais conhecida. Também é encontrada em regiões lamacentas e de solo profundo (LIMA *et al.*, 2006).

No Brasil, pode ser encontrada em diversos estados recebendo sinonímias populares, dentre as mais citadas estão: batata-de-purga, xalapa, jalapa-de-São Paulo, purga-do-Amaro Leite, jalapa do Brasil (CRUZ, 1980), sendo a *Operculina alata* e *Operculina macrocarpa* as espécies mais conhecidas.

Apresentam raízes tuberosas, grandes, amiláceas e resiníferas, sendo trepadeiras de aspectos ornamentais. Tem uso muito antigo na medicina popular, sendo amplamente utilizadas pela população devido à atividade laxante e purgativa, (MATOS, 2007; MICHELIN & SALGADO, 2004). Além de sua ação purgativa, a jalapa brasileira vem sendo usada, embora sem comprovação científica, no tratamento de estados congestivos e inflamatórios do aparelho respiratório, na amenorréia e nas lesões cerebrais de causas diversas (CRUZ, 1980).

A porção da planta geralmente utilizada é a raiz, que contém o tubérculo, isto é, uma grande cônica onde se encontra a resina, seu princípio ativo. Este tubérculo, além da resina, fornece fécula ou polvilho de cor parda clara conhecida sob a denominação de goma-de-batata. Esse pó encontra largo uso na medicina popular e sua reputação tem alcance nacional, especialmente quanto ao tratamento da constipação. Suas preparações farmacêuticas são o pó, a resina e a tintura que são obtidas a partir da planta seca que é comercializada como aparas-de-batata (MATOS, 2007).

A tintura de jalapa atualmente comercializada pode ser fabricada através do uso da *Operculina alata*, da *Operculina macrocarpa* ou de uma associação entre as duas espécies.

A *Operculina macrocarpa* é uma espécie frequente nos terrenos arenosos, que produz flores de cor branca (MATOS, 2007), sendo ilustrada na Figura 01.



FIGURA 01 - *Operculina macrocarpa* (Disponível em: <http://flickr.com/photos/mariasg/1549797797>).

Uma espécie mais comum nos terrenos argilosos é a *Operculina alata*, a qual produz flores de cor amarela, como ilustra a Figura 02.



FIGURA 02 - *Operculina alata* (Disponível em: <http://flickr.com/photos/daves-garden/2658636768>).

Estas plantas produzem uma resina que atua como um mecanismo de defesa contra insetos parasitas que devoram o amido dos seus tubérculos. Para Pérez-Amador *et al.* (1998), uma das características mais marcantes das convolvuláceas é a presença de fileiras de células secretoras de resinas glicosídicas nos tecidos foliares e, especialmente, em suas raízes, constituindo uma das características quimiotaxonômicas desta família.

Análises fitoquímicas do tubérculo mostram a presença de saponinas, amido, sistosterina-glicosídeo, conhecida como ipuranol, fistosterina, mucilagem, manitol, ácido palmítico, málico e caféico. Foram encontradas também substâncias oleosas, odorantes e resinosas variando entre 15 e 18%, sendo esta composta por 80% de convolvulina e 20% de jalapina (TESKE & TRENTINI, 1997).

Para Teske & Trentini (1997), a Jalapa exerce sua ação purgativa no intestino delgado aumentando o peristaltismo e facilitando a evacuação, podendo ser classificada como um laxante estimulante. Esta ação é devido ao elevado teor de resina presente no tubérculo, a qual tem na sua constituição glicosídeos que na presença da bile hidrolisam-se em açúcar e aglicona, liberando o ácido graxo livre correspondente. Os ácidos graxos livres irritam a mucosa intestinal, aumentando o peristaltismo, facilitando assim a evacuação.

A grande utilização da jalapa levou a sua inclusão na primeira e segunda edição da Farmacopéia Brasileira (BRANDÃO *et al.*, 2006). Segundo Matos (2007), as doses empregadas para a obtenção de efeito purgativo em adultos são 2,0 gramas, uma colher de café quando se apresenta na forma de pó, 10cc ou uma colher de sopa se estiver na forma de tintura e 0,5 grama ou meia colherinha de café para a forma de resina.

Estudos pré-clínicos comprovaram a ação laxativa em camundongos no teste da motilidade intestinal, o qual utilizou extratos hidroetanólicos e preparações com o pó da planta, comprovando, assim, a ação farmacológica no modelo adotado (MICHELIN & SALGADO, 2004). Este mesmo estudo concluiu que o efeito laxante da jalapa pode ser associado ao seu efeito propulsor da motilidade intestinal.

Doses maiores que as indicadas, especialmente da resina, podem causar grave intoxicação. Seu uso é contra-indicado sempre que houver sinais de inflamação no intestino ou em outros órgãos abdominais (MATOS, 2007). Num

estudo pré-clínico realizado por Gonçalves *et al.* (2007), o qual utilizou ratas Wistar, concluiu que o extrato hidroalcoólico por via oral é um fitoterápico seguro, uma vez que não interferiu com os perfis bioquímicos e hematológicos após realização de estudo de toxicidade crônica em ratas Wistar.

1.6 Relevância do estudo e justificativa

A flora brasileira, na sua vastidão e diversidade de espécies, constitui-se em um dos maiores celeiros de matéria-prima de produtos naturais existentes no mundo. Embora a cultura popular faça uso de plantas medicinais há milênios, apenas nas últimas décadas a ciência tem se preocupado em industrializá-las na forma de medicamentos fitoterápicos e em descobrir quais os seus princípios ativos, seus mecanismos de ação, bem como seus possíveis efeitos adversos.

Yunes & Calixto (2001) afirmam que apesar do largo uso dos fitoterápicos em todo o mundo, até o momento, poucos foram estudados cientificamente, ao que se refere à comprovação de sua eficácia clínica e avaliação de sua segurança. Se comparados aos medicamentos sintéticos, os medicamentos fitoterápicos apresentam diferenças importantes. A primeira delas, é que raramente os princípios ativos são conhecidos. Ao contrário do que é observado com os medicamentos sintéticos, em que há um rígido controle de qualidade e padronização. Dessa forma, o uso dos medicamentos fitoterápicos constitui uma tarefa bastante complexa, embora possível atualmente, em função dos avanços crescentes alcançados nos métodos analíticos de alta resolução, uma vez que estas técnicas permitem o isolamento e a identificação de constituintes químicos, presentes em baixas concentrações nas plantas.

Os medicamentos fitoterápicos fabricados e comercializados no Brasil, na sua maioria, não apresentam estudos científicos que comprovem sua eficácia e segurança. A partir disso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC), número 48 do ano de 2004, a qual regula os medicamentos fitoterápicos, deliberou que para efeito de registro é necessária a elaboração de um relatório de controle de qualidade, incluindo análises

qualitativas e quantitativas dos princípios ativos e/ou marcadores quando conhecidos, ou classes de compostos químicos característicos da espécie.

Nesse contexto, ressaltamos a importância do ensaio clínico de “Avaliação da eficácia terapêutica da tintura de jalapa no tratamento da constipação intestinal funcional”, visto que é um fitoterápico já comercializado sob a denominação de Aguardente Alemã[®] e amplamente utilizado pela população de forma indiscriminada, devido ao seu baixo custo.

Esse estudo, por ser duplo-cego, randomizado e controlado por placebo tem grande importância, pois poderá proporcionar uma importante contribuição para que este fitoterápico seja prescrito com respaldo, representando uma alternativa de tratamento para os portadores de constipação intestinal. Além disso, destacamos a importância do uso das plantas medicinais, as quais podem vir a ser uma atividade de importância econômica, medicinal e social se utilizadas de forma adequada, com controle de qualidade rigoroso e eficácia comprovada.



OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Avaliar a eficácia terapêutica da tintura de jalapa no tratamento de voluntários com constipação intestinal funcional.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar os fatores associados à constipação intestinal funcional nos voluntários do estudo;

- Determinar o efeito da tintura de jalapa na frequência das evacuações e consistência das fezes;

- Verificar a influência da tintura de jalapa na dor e esforço ao evacuar;

- Quantificar o grau de melhora da constipação intestinal após uso do fitoterápico.



**PROCOLO DE
ESTUDO**

3 PROTOCOLO DE ESTUDO

3.1 Tipo de estudo

O ensaio clínico realizado foi do tipo duplo-cego, controlado por placebo, randomizado e paralelo.

3.2 Local da pesquisa

O estudo foi desenvolvido na Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) - Departamento de Fisiologia e Farmacologia - Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Ceará (UFC), situada à Rua Coronel Nunes de Melo, 1127, Fortaleza, Ceará.

A Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará é credenciada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dispõe de uma estrutura assistencial própria que consiste de salas para consultório, posto de enfermagem e enfermarias, perfazendo um total de 24 leitos, destinados exclusivamente para ensaios clínicos e farmacoclinicos, além de toda infra-estrutura para internamento de voluntários.

Está equipada como uma unidade de procedimentos especiais, dotada de monitores de eletrocardiografia, oxímetro de pulso, cardioversor/desfibrilador, ventilador artificial, bombas de infusão e toda a medicação necessária para procedimentos de urgência, inclusive ressuscitação cardiopulmonar.

3.3 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa, intitulado “Avaliação da eficácia terapêutica da tintura de jalapa no tratamento da constipação intestinal funcional”, o protocolo experimental, o cartaz para recrutamento de voluntários e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram submetidos ao Comitê de Ética em

Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) – Conselho Nacional de Saúde (CNS)/Ministério da Saúde (MS) para análise quanto aos princípios éticos. Seguiram-se as normas da ética para estudos clínicos com seres humanos, de acordo com a Resolução nº 196/96 do CNS, a Declaração de Helsinque (OMS) (1965) e as revisões de Tóquio (1975), Veneza (1983), África do Sul (1996) e Edimburgo (2000). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará em 13 de setembro de 2007, sob protocolo COMEPE nº 221/ 07 (Anexo B).

Todos os voluntários foram informados previamente das condições, dos objetivos e da importância do estudo, sendo esclarecidos de que eram livres para se retirar a qualquer momento do estudo, sem que isto causasse qualquer prejuízo no atendimento junto a Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará. Aqueles que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

3.4 Fitoterápico em estudo

O Laboratório Industrial Farmacêutico Sobral (Theodoro F. Sobral & Cia Ltda), situado na cidade de Floriano no Piauí, foi o responsável pela fabricação da tintura de jalapa e do placebo utilizados neste ensaio clínico.

Utilizou-se na formulação do fitoterápico a raiz da *Operculina alata* em pó. De acordo com Teske & Trentini (1997), análises fitoquímicas do tubérculo, o qual está contido na raiz da jalapa, mostra a presença de saponinas, amido, sistosterina-glicosídeo, conhecida como ipuranol, fistosterina, mucilagem, manitol, ácido palmítico, málico e caféico, substâncias oleosas, odorantes e resinosas variando entre 15 e 18%, sendo esta composta por 80% de convolvulina e 20% de jalapina.

A ação da jalapa deve-se ao elevado teor de resina presente no tubérculo, que tem em sua constituição glicosídeos que na presença da bile hidrolisam-se em açúcar e aglicona liberando o ácido graxo livre correspondente. Os ácidos graxos livres irritam a mucosa intestinal, aumentam o peristaltismo e facilitam a evacuação (TESKE & TRENTINI, 1997).

Nesse estudo foram utilizados dois produtos, o teste (Jalapa) e o placebo, cujas constituições estão descritas a seguir.

- Produto Teste (Jalapa): Veículo hidroalcoólico 50% (água deionizada, álcool etílico 96,5% e corante caramelo), com raiz de *Operculina alata* em pó (entre 1,5% e 1,9% de resina – 200 mg).



FIGURA 03 – Produto teste (Jalapa).

- Produto Placebo: Veículo hidroalcoólico 50% (água deionizada, álcool etílico 96,5% e corante caramelo).



FIGURA 04 – Produto placebo.

O Quadro 01 especifica as características do produto teste (Jalapa) e do placebo que foram utilizados no ensaio clínico.

	Produto Teste (Jalapa)	Produto Placebo
Raiz de <i>Operculina alata</i> em pó	Entre 1,5 e 1,9% de resina 200 mg/mL	-
Veículo hidroalcoólico 50% (água deionizada, álcool etílico 96,5% e corante caramelo).	q.s.p. 1 mL	q.s.p. 1 mL
Forma	Tintura	Tintura
Lote	303169	303169 A
Data de Fabricação	08/07	08/07
Validade	08/09	08/09
Fabricante	Laboratório Industrial Farmacêutico Sobral	Laboratório Industrial Farmacêutico Sobral

QUADRO 01 – Características do produto teste (Jalapa) e do placebo utilizados no estudo, ambos elaborados pelo Laboratório Industrial Farmacêutico Sobral.

Cada mL da tintura de jalapa possui 200 mg da raiz da *Operculina alata* em pó, contendo entre 1,5% e 1,9% de resina, o componente responsável pela ação laxante da planta. Foi utilizada nesse estudo a dose de 15 mL, a qual possui entre 45 e 57 mg de resina.

3.5 Seleção dos voluntários

Os voluntários foram selecionados a partir de cartazes informativos do ensaio clínico para recrutamento de voluntários com constipação intestinal funcional, os quais foram afixados no Campus do Porangabussu e em uma unidade básica de saúde próxima a UNIFAC. O informativo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da UFC (Apêndice F).

3.5.1 Critérios de inclusão do estudo

Os seguintes critérios deveriam ser satisfeitos para que o voluntário fosse admitido no estudo:

1. Voluntário de ambos os sexos com idade maior ou igual a 18 anos;
2. Portador de constipação intestinal funcional que se enquadrasse em pelo menos dois dos critérios de Roma II por pelo menos três meses do ano anterior ao estudo;
3. Capacidade e disposição de conversar satisfatoriamente com o investigador e de cumprir as exigências do estudo, incluindo o preenchimento do diário do voluntário;
4. Índice de massa corpórea (IMC) maior ou igual a 19 e menor ou igual a 30;
5. Voluntário capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos e com intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o protocolo, o que foi confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

3.5.2 Critérios de exclusão do estudo

Qualquer um dos seguintes critérios excluiu o voluntário do estudo:

1. Hipersensibilidade conhecida ao fármaco utilizado neste protocolo ou a compostos quimicamente relacionados;
2. História de reações adversas graves;
3. Uso de laxantes que, na opinião do investigador, fosse compatível com dependência grave;

4. História atual ou recente (nos últimos doze meses) de abuso de drogas/medicamentos ou álcool;
5. Achados eletrocardiográficos que, a critério do investigador, não possibilitassem recomendar sua participação no estudo;
6. Resultados dos exames laboratoriais considerados com anormalidades clinicamente significativas para fins deste estudo;
7. Hospitalização por qualquer motivo nas seis semanas antecedentes ao início do estudo;
8. Gravidez ou lactação;
9. Uso de outros medicamentos experimentais nos seis meses anteriores ou intenção de usá-los no decorrer do estudo;
10. Pacientes portadores de doença tumoral benigna ou maligna como sendo causa da constipação intestinal;
11. Intenção de usar regularmente outros medicamentos ou agentes experimentais que interferissem na motilidade e/ou na percepção gastrintestinal durante todo o estudo (Apêndice C);
12. História de doença significativa e/ou insatisfatoriamente controlada nos sistemas cardiovascular, respiratório, renal, hepático, gastrintestinal, hematológico, neurológico, psiquiátrico, entre outros, que poderiam comprometer a capacidade do paciente de participar do estudo até sua finalização;
13. Ter qualquer condição que o investigador julgasse relevante para a não participação do estudo;
14. Constipação relacionada ao uso de medicamentos;
15. Constipação decorrente de doenças orgânicas: tumores, estenoses, obstruções, doenças inflamatórias induzidas, entre outras;
16. História de cirurgia gastrintestinal, como ressecção de intestino;
17. Índice de massa corpórea (IMC) maior ou igual a 30.

3.5.3 Critérios de retirada do estudo

1. Voluntário que não desejou continuar no estudo por razões pessoais (ou mesmo sem razão);
2. Desistência devido a eventos adversos do medicamento utilizado no estudo (efeitos não desejáveis possivelmente relacionados ao medicamento do estudo);
3. Voluntário não desejou continuar por razões outras que não efeitos adversos, por exemplo, indisponibilidade, intolerância aos procedimentos do estudo;
4. Resposta positiva à reavaliação de qualquer um dos critérios de exclusão, no momento da admissão ou em ocasião subsequente;
5. Não aderência às exigências do protocolo experimental;
6. Eventos adversos graves e/ou sintomas ou sinais de possível toxicidade grave;
7. Uso das medicações proibidas de acordo com o Apêndice C;
8. Qualquer outra condição que, a juízo do investigador, seja do interesse para manutenção da saúde do voluntário.

3.6 Delineamento do estudo

O estudo foi composto de três fases, pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento, cada uma das fases possuindo duração de sete dias, em que os voluntários tinham igual probabilidade de ingressar no grupo Jalapa ou Placebo.

3.6.1 Pré-tratamento (Visita 1 - UNIFAC: 1º dia)

A primeira visita na UNIFAC tinha por objetivo recrutar os voluntários portadores de constipação intestinal funcional para participação no ensaio clínico. Para isso, eram esclarecidas informações sobre o protocolo clínico, benefícios e

riscos do tratamento, bem como era assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo voluntário.

Nesse dia, realizava-se avaliação médica inicial, para conhecimento do estado de saúde do voluntário, bem como para o diagnóstico de constipação intestinal. Também eram realizados o eletrocardiograma (ECG) e a primeira coleta de exames laboratoriais para verificar a ocorrência de alterações sanguíneas e doenças concomitantes que pudessem interferir no resultado do estudo e reduzir a segurança da pesquisa. Os exames realizados eram: hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de leucócitos, contagem de glóbulos vermelhos, contagem de plaquetas, creatinina, glicemia, Transaminase Glutâmico Oxalacética (TGO), Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP), fosfatase alcalina, Gama-glutamil transferase (gama GT), bilirrubina total e frações, albumina, sódio, potássio, sumário de urina e somente para as mulheres, a Fração Beta do hormônio Gonadotrofina Coriônica Humana (Beta HCG).

Foi entregue ao voluntário um diário (Apêndice B) que era preenchido durante sete dias em sua própria residência, referindo-se ao número de evacuações, consistência das fezes, dor e esforço durante as evacuações. Essa parte da pesquisa equivalia à fase de pré-tratamento, no qual o objetivo era obter o ritmo basal de evacuações e as características das fezes dos voluntários antes do início do tratamento.

3.6.2 Randomização (Visita 2 - UNIFAC: 8º dia)

Após sete dias do período de pré-tratamento, o voluntário retornava à UNIFAC para confirmação da frequência e consistência das fezes e a presença de dor e esforço para evacuar, através da observação do diário preenchido no pré-tratamento, bem como para a avaliação dos resultados dos exames laboratoriais, com o objetivo de observar se estes estavam dentro dos parâmetros de normalidade. Se apto para participar do estudo, o voluntário passava pelo processo de randomização.

Os voluntários eram randomizados para o grupo Jalapa, ao qual se administraria o produto teste, ou ao grupo Placebo, ao qual seria administrado o

placebo. Seguiu-se a metodologia de sorteio, através de envelopes opacos lacrados. O sorteio e a alocação dos voluntários em um dos dois grupos de tratamento foram feitos por um dos investigadores que não participou das medidas de efeito terapêutico, caracterizando assim, um estudo duplo-cego, onde há mascaramento do voluntário e do pesquisador, o qual representa o padrão-ouro nos estudos de eficácia terapêutica (SYKES, 2007). Após esse procedimento, o voluntário ingressava no período de tratamento.

3.6.3 Tratamento (Visita 2, 3, 4, 5, 6 - 8º, 9º, 10º, 11º, 12º, 13º, 14º dias).

Administração: 5 dias na UNIFAC; 2 dias (final de semana) em domicílio.

No dia em que ocorria a randomização o voluntário recebia a primeira dose do fitoterápico ou placebo. Administrava-se aos voluntários 15 mL de tintura de jalapa ou placebo seguida por um copo de água de 200 mL durante sete dias, dentre estes, cinco dias ocorria administração na UNIFAC, havendo duas auto-administrações no domicílio do voluntário. Todas as vezes que havia administração da tintura de jalapa ou placebo na UNIFAC, verificava-se pressão arterial, temperatura e frequência cardíaca dos voluntários. O frasco entregue ao voluntário para as duas auto-administrações do fitoterápico ou placebo no domicílio era devolvido na visita seguinte, quando o mesmo retornava para a próxima etapa do estudo.

Os voluntários utilizavam o fitoterápico na dose laxante, que corresponde a 15 mL da tintura de jalapa. A ação laxante representa a evacuação de material fecal moldado do reto, enquanto que ação catártica promove evacuação de material não moldado, geralmente aquoso e de todo o reto.

No dia em que ocorria a primeira administração do fitoterápico ou placebo na UNIFAC, era entregue um novo diário ao voluntário (Apêndice B) para registro diário das características relacionadas às evacuações durante todo o período de tratamento.

3.6.4 Pós-tratamento (Visita 7 - UNIFAC: 15º dia).

Após os sete dias de tratamento a medicação era suspensa e o voluntário retornava à UNIFAC com o diário do período de tratamento devidamente preenchido. Nesse momento, ocorria a solicitação dos mesmos exames laboratoriais realizados anteriormente, para que os resultados fossem analisados na última consulta médica. O voluntário ainda levava para casa o último diário correspondente à fase de pós-tratamento (Apêndice B).

3.6.5 Encerramento (Visita 8 - UNIFAC: 22º dia).

Após o preenchimento do último dia do diário do pós-tratamento, no 22º dia, o voluntário retornava à UNIFAC para devolver o diário do pós-tratamento preenchido, realizar avaliação clínica e laboratorial, bem como receber alta do estudo. Nesse momento, o responsável pela randomização fornecia gratuitamente aos voluntários do grupo Placebo um frasco da tintura de jalapa, e se necessário, realizava-se o encaminhamento dos pacientes com constipação para acompanhamento no serviço de coloproctologia do Hospital Universitário Walter Cantídio.

O Quadro 02 mostra o esquema de visitas de voluntários do ensaio clínico.

Pré-tratamento	Visita 1 (1º dia)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Termo de consentimento; 2. Avaliação clínica e diagnóstico da constipação intestinal funcional; 3. Solicitação de exames laboratoriais e realização do ECG; 4. Entrega do diário da fase pré-tratamento.
Randomização	Visita 2 (8º dia)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Análise dos exames laboratoriais e ECG realizados anteriormente; 2. Análise do diário da fase de pré-tratamento; 3. Exclusão ou randomização do voluntário.
Tratamento	Visitas 2, 3, 4, 5 e 6. (8º, 9º, 10º, 11º, 12º, 13º, 14º dias)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Início do tratamento: <ul style="list-style-type: none"> - 5 administrações na UNIFAC; - 2 auto-administrações em domicílio. 2. Entrega do diário para fase de tratamento.
Pós-tratamento	Visita 7 (15º dia)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Consulta médica; 2. Coleta de exames laboratoriais do período de pós-estudo; 3. Devolução do diário da fase de tratamento pelo voluntário; 4. Entrega do diário para fase de pós-tratamento.
Encerramento	Visita 8 (22º dia)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Devolução do diário da fase de pós-tratamento; 2. Consulta médica e análise dos exames laboratoriais do pós-tratamento; 3. Alta do voluntário. 4. Abertura do sigilo da randomização e encaminhamentos dos voluntários com constipação grave.

QUADRO 02 - Esquema de visitas do estudo de avaliação da eficácia terapêutica da tintura de jalapa no tratamento da constipação intestinal funcional.

3.7 Avaliação clínica e laboratorial

Antes de iniciado o estudo, os voluntários eram avaliados pelo exame médico para o diagnóstico de constipação intestinal, doenças coexistentes, uso de fármacos, alcoolismo, entre outros fatores que pudessem interferir no estudo, sendo também observados a pressão arterial, a frequência cardíaca, a temperatura, o peso, a estatura e calculado o índice de massa corpórea (IMC). Os exames eletrocardiográficos eram analisados por um médico cardiologista para exclusão de voluntários portadores de cardiopatias.

Os exames laboratoriais eram coletados e analisados pelo laboratório Louis Pasteur (Anexo C). Os exames realizados eram: hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de leucócitos, contagem de glóbulos vermelhos, contagem de plaquetas, creatinina, glicemia, Transaminase Glutâmico Oxalacética (TGO), Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP), fosfatase alcalina, Gama-glutamil transferase (gama GT), bilirrubina total e frações, albumina, sódio, potássio, sumário de urina e somente para as mulheres, a Fração Beta do hormônio Gonadotrofina Coriônica Humana (Beta HCG). Ao final do estudo, o voluntário passava por avaliação médica e repetição dos exames laboratoriais realizados no início do estudo.

3.8 Medicações, tratamentos e condutas permitidas e não permitidas durante o estudo

Os voluntários não puderam fazer uso dos medicamentos relacionados no Apêndice C. Entretanto, no caso de diarreia grave, o uso de loperamida foi permitido durante o estudo. Entretanto, se fosse utilizada durante o período de seleção, o paciente deveria ser excluído. Aos voluntários que persistiram com constipação, era permitido o uso de laxantes, incluindo agentes que amolecessem as fezes, como “medicamento de resgate”.

3.9 Avaliação da eficácia terapêutica da tintura de jalapa

Na avaliação da eficácia da tintura de jalapa no tratamento da constipação intestinal, consideraram-se como variáveis primárias, a frequência média de evacuações (FME), a consistência média das fezes (CMF) e a melhora global da constipação (MGC), a qual se referia ao aumento simultâneo da FME e da CMF. As variáveis secundárias foram: proporção de evacuações com dor (PED), proporção de evacuações com esforço (PEE), número de dias seguidos sem evacuar (DSE) e grau de melhora da constipação de acordo com a avaliação do próprio voluntário.

Para avaliar a eficácia terapêutica de forma mais ampla, combinaram-se as variáveis FME e CMF para definir um novo parâmetro, a melhora global da constipação (MGC), que denota um aumento da frequência de evacuações (aumento da FME) concomitante com uma diminuição da consistência das fezes (aumento da CMF). Para tanto, em cada grupo de tratamento, calculou-se a proporção de pacientes nos quais houve um aumento simultâneo dos valores da FME e da CMF. Além das variáveis primárias, as variáveis secundárias foram consideradas para confirmação da eficácia do fitoterápico.

As variáveis primárias e secundárias são descritas a seguir:

3.9.1 Variáveis primárias

A frequência média de evacuações (FME), a consistência média das fezes (CMF) e a melhora global da constipação (MGC) foram variáveis consideradas primárias para detecção da ação laxante da tintura de jalapa. A FME e a CMF são utilizadas na maioria dos ensaios clínicos como medidas indiretas do trânsito intestinal e da quantidade de água nas fezes, respectivamente (SYKES, 2007). As duas variáveis primárias foram calculadas da seguinte forma:

- Frequência média de evacuações (FME): obtida através do quociente entre o número de evacuações relativo a uma determinada fase do estudo e o número de dias dessa fase.

- Consistência média das fezes (CMF), obtida através da divisão entre o somatório dos escores da consistência das fezes e o número total de evacuações em cada fase do estudo.
- Melhora global da constipação (MGC), definida como aumento simultâneo dos valores das variáveis FME e da CMF.

As informações para avaliação dessas variáveis foram retiradas do diário do voluntário (Apêndice B), onde era registrado diariamente durante todo o estudo, o número de evacuações e informações sobre a consistência das fezes de acordo com a Escala de Bristol (HEATON & LEWIS, 1997), ilustrada na Figura 05, a qual também era entregue ao voluntário (Anexo A). Vale ressaltar que de acordo com a escala de Bristol, quanto maior o escore na escala, menor é a consistência das fezes.



FIGURA 05 – Consistência das fezes de acordo com a Escala de Bristol (HEATON & LEWIS, 1997).

3.9.2 Variáveis secundárias

Foram adotadas no estudo variáveis secundárias para detecção da ação laxante da tintura de jalapa. Essas variáveis foram: proporção de evacuações com dor (PED), proporção de evacuações com esforço (PEE), número de dias sem evacuar (DSE) e grau de melhora da constipação.

As variáveis secundárias foram calculadas da seguinte forma:

- Proporção de evacuações com dor (PED): obtida pela divisão entre o número de evacuações com presença de dor e o número total de evacuações em cada fase do estudo.
- Proporção de evacuações com esforço (PEE): quociente entre o número de evacuações com presença de esforço e o número total de evacuações em cada fase do ensaio clínico.
- Número de dias sem evacuar (DSE): o maior número de dias seguidos em cada período do estudo em que não houve evacuações.
- Grau de melhora da constipação de acordo com a análise subjetiva realizada pelo próprio voluntário, após as fases de tratamento e pós-tratamento. Esta avaliação fazia parte do Formulário de Relato de Caso (CRF) (Apêndice D). Era assinalado o número 0, quando após o tratamento e pós-estudo o voluntário não relatava nenhuma melhora dos sintomas da constipação intestinal; 1, quando havia alívio leve dos sintomas; 2, se houve um alívio razoável e 3, quando havia um alívio total dos sintomas de constipação intestinal.

0 = Nenhuma melhora.

1 = Alívio leve dos sintomas.

2 = Alívio razoável dos sintomas.

3 = Alívio total dos sintomas.

3.10 Análise estatística

Para o cálculo do tamanho da amostra, utilizou-se o software PASS-Power Analysis and Sample Size (NCSS, Kaysville, USA, 2005), tomando-se como base a frequência média de evacuações (FME), onde valores maiores denotam melhora clínica. Para tanto foi definido que o estudo deveria proporcionar um poder de 90% para detectar uma diferença 0,9 evacuações/ dia na FME entre o grupo tratado (Jalapa) e grupo placebo (diferença clinicamente relevante) (KIENZLE-HORN *et al.*, 2006), considerando um erro tipo I (nível de significância) de 5% e um desvio padrão estimado em 1,2 evacuações/ dia. Assim, para satisfazer tais requisitos, o tamanho da amostra calculada foi de 38 pacientes em cada grupo de tratamento.

Apenas os voluntários que seguiram todo o protocolo experimental foram incluídos nos resultados, pois voluntários que não participaram de todas as etapas do ensaio clínico teriam dados incompletos que impossibilitariam comparações estatísticas entre as três fases do estudo.

As variáveis quantitativas, contínuas e discretas, foram inicialmente analisadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição. Para a estatística descritiva, calcularam-se a média e o desvio padrão (dados paramétricos) ou a mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo (dados não paramétricos). Comparações intergrupos (Placebo *versus* Jalapa) em cada fase do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento) foram feitas mediante o uso do teste *t* para variáveis não emparelhadas (dados paramétricos) ou do teste de Mann-Whitney (variáveis não paramétricas). Comparações intragrupos, ou seja, entre as três fases (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento) num mesmo grupo, foram realizadas pela análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas complementada pelo teste de comparações múltiplas de Tukey (dados paramétricos) ou pelo teste de Friedman associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn (variáveis não paramétricas) (ARMITAGE; BERRY, 1994; MOTULSKY, 1995).

Variáveis qualitativas nominais foram expressas como frequência absoluta e relativa e analisadas pelo teste exato de Fisher ou pelo teste do qui-quadrado. Variáveis qualitativas ordinais, por sua vez, foram expressas como mediana e

intervalo interquartil e analisadas pelo teste de Mann-Whitney (ARMITAGE; BERRY, 1994; MOTULSKY, 1995).

Em todos os casos, estabeleceu-se em 0,05 (5%) a probabilidade α do erro tipo I (nível de significância), sendo considerado como estatisticamente significativo um valor P bicaudal menor que 0,05.

Para processamento de dados, realização dos procedimentos estatísticos e elaboração de gráficos utilizou-se o *software* estatístico GraphPad Prism[®] versão 5.00 para Windows[®] (GraphPad Software, San Diego, California, USA, 2007).



RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização dos voluntários que participaram do ensaio clínico

Ao todo foram avaliados 155 voluntários, mas apenas 83 foram aptos a ingressarem no estudo. Os demais foram excluídos na fase de pré-tratamento, devido existência de parâmetros alterados de alguns dos exames laboratoriais, doenças concomitantes, como hipertensão arterial não controlada, diabetes, neoplasias e por constipação resultante do uso de fármacos que tratavam outras doenças. Também ocorreu exclusão através do diário da fase de pré-tratamento preenchido pelo voluntário, quando este demonstrava mais de três evacuações por semana.

Todos os voluntários participantes foram do sexo feminino. Apenas três voluntários do sexo masculino foram avaliados no pré-tratamento. No entanto, não foram aptos a ingressarem no ensaio clínico por serem portadores de hipertensão arterial sistêmica não controlada, diabetes e por níveis aumentados de transaminases glutâmica oxalacética e pirúvica (TGO e TGP), estando em desacordo com os parâmetros de normalidade.

Foram randomizados 83 voluntárias, quarenta para o grupo Jalapa e 43 para o grupo Placebo, mas apenas 76 voluntárias, 38 em cada grupo de tratamento, concluíram todo o protocolo experimental.

No grupo Jalapa a voluntária de número 27 foi retirada do estudo por perda de acompanhamento na fase de tratamento, enquanto a voluntária de número 75 foi excluída por não comparecimento ao período de pós-tratamento. No grupo Placebo, as voluntárias de números 47, 52, 66 e 68 foram retiradas do estudo por perda de acompanhamento durante o período de tratamento e a voluntária de número 01 foi excluída por não comparecer na fase de pós-tratamento.

Vale ressaltar que apenas as voluntárias que seguiram todo o protocolo experimental foram incluídas nos resultados, pois voluntários que não tivessem participado de todas as etapas do ensaio clínico teriam dados incompletos que impossibilitariam comparações estatísticas entre as três fases do estudo.

O Quadro 04 mostra a alocação de todos os voluntários no decorrer do ensaio clínico.

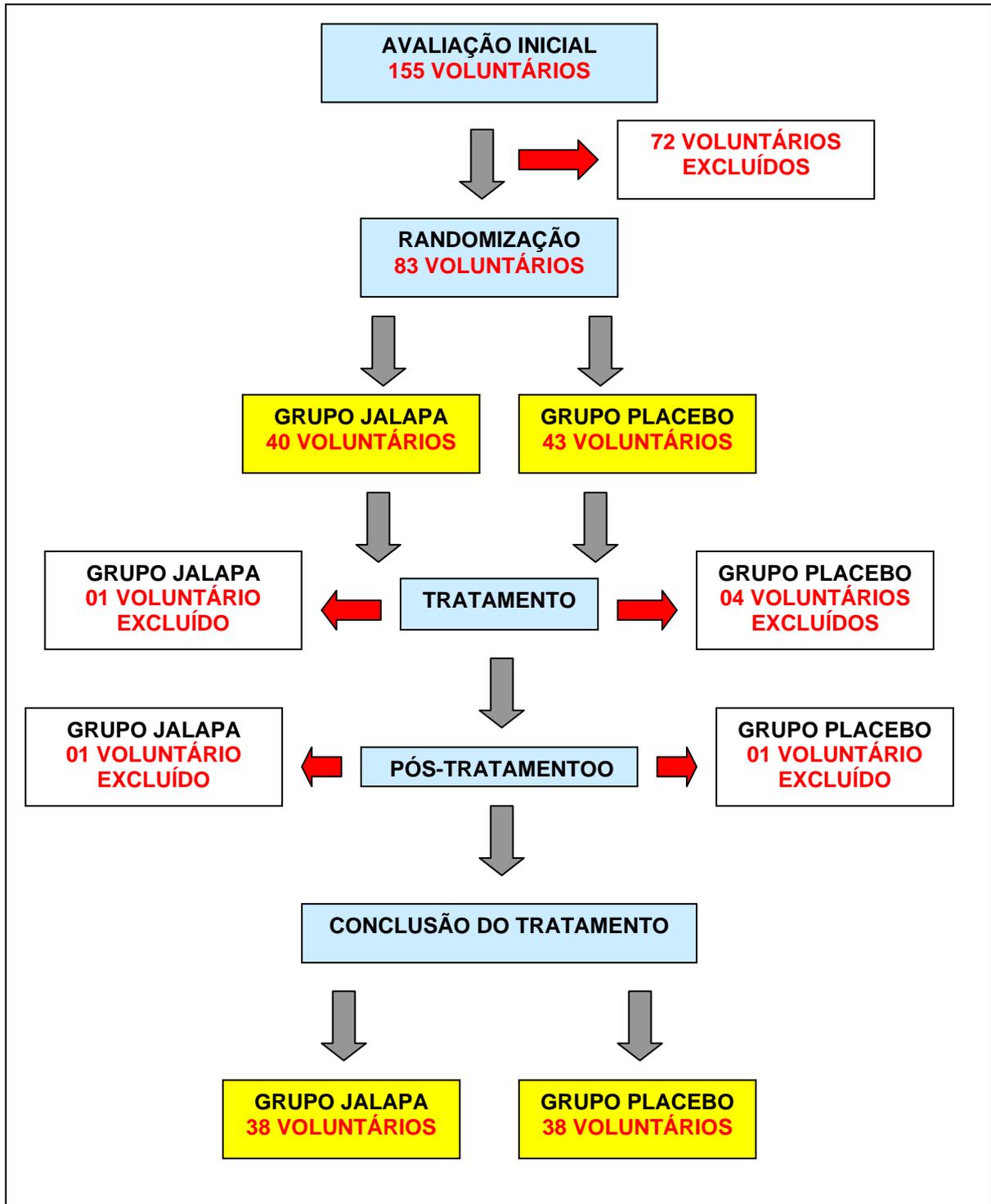


FIGURA 06 – Organograma representando o acompanhamento dos voluntários, quanto à avaliação inicial, randomização, tratamento, pós-tratamento e conclusão do ensaio clínico.

No referente aos aspectos sócio-demográficos, 70 voluntárias eram procedentes da cidade de Fortaleza e seis do interior do estado do Ceará.

Quanto ao grau de instrução, 10,5% afirmaram ter ensino fundamental incompleto e 16,0%, completaram o ensino fundamental; 7,8% das voluntárias tinham ensino médio incompleto e 48,5% haviam completado o ensino médio. Em menor percentagem, 5,2% ainda não haviam concluído o ensino superior e 12,0% tinham ensino superior completo.

Sessenta voluntárias se declararam caucasóides, onze mulatas e cinco negras. Entre as voluntárias, 46,0% eram solteiras havendo a mesma proporção de voluntárias com estado civil casada. A maioria das voluntárias não realizava atividades trabalhistas fora do domicílio ou eram estudantes.

A Tabela 01 apresenta a caracterização sócio-demográfica das voluntárias participantes do ensaio clínico.

TABELA 01 – Caracterização sócio-demográfica das voluntárias participantes do ensaio clínico de avaliação da eficácia terapêutica da tintura de jalapa no tratamento da constipação intestinal.

Característica	N	%
Número de voluntários		
Grupo Placebo	38	50,0
Grupo Jalapa	38	50,0
Gênero dos voluntários		
Sexo feminino	76	100,0
Procedência		
Fortaleza	70	92,0
Interior	06	8,0
Grau de instrução		
Ensino fundamental incompleto	08	10,5
Ensino fundamental completo	12	16,0
Ensino médio incompleto	06	7,8
Ensino médio completo	37	48,5
Ensino superior incompleto	04	5,2
Ensino superior completo	09	12,0
Raça		
Caucasóide	60	79,0
Mulata	11	14,5
Negra	05	6,5
Estado civil		
Solteiro	35	46,0
Casado	35	46,0
Viúvo	03	4,0
Divorciado	03	4,0

Algumas voluntárias, além da constipação intestinal, apresentavam outras afecções. Entretanto, foram aptas a participarem do ensaio clínico, pois havia controle adequado destas doenças com fármacos que não interferiam nos resultados do estudo. Devido à ausência de sintomas, algumas não realizavam tratamento. Essas doenças foram a rinosinusopatia alérgica, que foi apresentada por 36,9% das voluntárias e hipertensão arterial sistêmica, apresentada por 7,9% das voluntárias.

Quanto ao uso de laxantes, das 76 voluntárias, 30,2% não utilizavam agentes laxativos para tratar a constipação. Entre as que utilizavam, o agente laxativo mais citado foi o bisacodil, referido por 71,7% das voluntárias. Os derivados antraquinônicos, representados por compostos de plantas como aloe, cáscara sagrada e sena, foram referidas por 20,8% das voluntárias. O óleo mineral, a lactulose e as fibras solúveis eram pouco utilizadas.

A Tabela 02 apresenta as doenças concomitantes e uso de laxativos pelas voluntárias do estudo.

TABELA 02 - Doenças concomitantes e agentes laxativos utilizados pelas voluntárias participantes do estudo de avaliação da eficácia terapêutica da tintura de jalapa no tratamento da constipação intestinal funcional.

Característica	N	%
Doenças concomitantes		
Rinosinusopatia alérgica	28	36,9
Hipertensão Arterial Sistêmica	06	7,9
Uso de agentes laxativos		
Sim	53	69,8
Não	23	30,2
Agentes laxativos		
Bisacodil	38	71,7
Derivados da antraquinônicos	11	20,8
Óleo mineral	02	3,7
Lactulose	01	1,9
Fibras solúveis	01	1,9

Quando questionadas sobre os hábitos alimentares, das 76 voluntárias participantes do estudo, seis afirmaram não realizar nenhuma refeição pela manhã, o que poderia não induzir o reflexo gastrocólico.

A Tabela 03 apresenta os alimentos que constantemente faziam parte da dieta das voluntárias portadoras de constipação intestinal funcional.

Observa-se que a maioria das voluntárias tinha uma dieta na qual predominava a ingestão de massas. Observa-se uma baixa ingestão de frutas e verduras, dando-se preferência a carnes e alimentos industrializados. Ressalta-se o consumo mínimo de fibras.

TABELA 03 – Alimentos que compõem a dieta das voluntárias participantes do estudo.

Alimento	N	%
Massas		
Macarrão	70	11,12
Frituras	30	4,76
Arroz	75	11,92
Feijão	70	11,12
Carne		
Bovina	59	9,37
Aves	52	8,26
Peixes	08	1,27
Suína	05	0,79
Laticínios		
Leite	49	7,79
Queijo	05	0,79
Iogurte	03	0,47
Pão	64	10,17
Café	62	9,85
Frutas	35	5,56
Legumes	30	4,76
Verduras	12	2,00
Total	629	100,00

4.2 Valores basais

Para se observar se os grupos Jalapa e Placebo eram semelhantes antes da fase de tratamento, eles foram comparados e analisados estatisticamente quanto às informações referentes à idade, índice de massa corpórea (IMC), frequência média de evacuações (FME) e consistência média das fezes (CMF) na fase de pré-tratamento. Esses dados são expressos na Tabela 04.

Os grupos Placebo e Jalapa não apresentaram diferenças estatisticamente significantes em relação à idade, IMC e CMF. Mas não foram semelhantes quanto a FME.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($P = 0,0857$) entre a idade média no grupo Placebo ($37,447 \pm 9,611$) e no grupo Jalapa ($33,211 \pm 11,513$).

Comparando-se o IMC dos grupos Placebo ($25,031 \pm 2,985$) e Jalapa ($24,205 \pm 3,009$), não se constatou diferença estatisticamente significativa, com $P = 0,2336$.

A média dos escores de consistência das fezes no grupo Placebo ($2,387 \pm 1,085$) foi semelhante a do grupo Jalapa ($2,276 \pm 1,043$), levando-se em consideração a escala de Bristol (Anexo A), não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos no período de pré-tratamento.

Como mostra a Tabela 04, o grupo Placebo ($0,321 \pm 0,108$) apresentou no pré-tratamento uma FME maior que a do grupo Jalapa ($0,262 \pm 0,132$), sendo evidenciada diferença estatisticamente significativa entre os grupos no que se refere a esta variável ($P = 0,0365$).

TABELA 04 – Características das voluntárias participantes do estudo quanto à idade, IMC, frequência média de evacuações (FME) e consistência média das fezes (CMF).

Característica	Grupo Placebo	Grupo Jalapa
Idade (anos) ¹	37,447 ± 9,611	33,211 ± 11,513
IMC (kg/m ²) ²	25,031 ± 2,985	24,205 ± 3,009
FME ³	0,321 ± 0,108	0,262 ± 0,132
CMF ⁴	2,387 ± 1,085	2,276 ± 1,043

1. Média ± desvio padrão. $P = 0,0857$ (teste *t*).

2. Média ± desvio padrão. $P = 0,2336$ (teste *t*).

3. Média ± desvio padrão. Jalapa < Placebo: $P = 0,0365$ (teste *t*).

4. Média ± desvio padrão. $P = 0,6520$ (teste *t*).

4.3 Avaliação da eficácia terapêutica através das variáveis primárias

As variáveis primárias para detecção da eficácia terapêutica da tintura de jalapa foram frequência média de evacuações (FME), consistência média das fezes (CMF) e melhora global da constipação (MGC).

4.3.1 Frequência média de evacuações (FME)

A FME foi obtida através do quociente entre o número de evacuações relativo a uma determinada fase do estudo e o número de dias dessa fase.

Observou-se que no pré-tratamento a média da FME foi menor no grupo Jalapa ($0,262 \pm 0,132$) que no grupo Placebo ($0,321 \pm 0,108$), o que foi modificado durante o tratamento, no qual a FME no grupo Jalapa ($0,578 \pm 0,253$) foi maior que a do grupo Placebo ($0,356 \pm 0,201$).

A FME mensurada no grupo Jalapa foi significativamente menor que a verificada no grupo Placebo na fase de pré-tratamento ($P = 0,0365$) e significativamente maior que a mensurada no grupo Placebo no período de tratamento ($P < 0,0001$).

Constatou-se ainda que no grupo Jalapa, a FME relativa às fases de tratamento ($P < 0,001$) e pós-tratamento ($P < 0,001$) foram significativamente maiores que a mensurada no período de pré-tratamento.

No grupo Placebo, observou-se também que a FME mensurada na fase de pós-tratamento foi significativamente maior ($P < 0,05$) que a mensurada no período de pré-tratamento, mas ainda com valores menores que os do grupo Jalapa.

A Tabela 05 mostra média e desvio padrão das medições efetuadas das 38 voluntárias dos grupos Placebo e Jalapa e a Figura 07 ilustra esses achados.

TABELA 05 – Valores da média e desvio padrão da frequência média de evacuações (FME) referentes às medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).

Fase	Placebo		Jalapa		Significância (intergrupos)
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Pré-tratamento	0,321	0,108	0,262 ‡	0,132	P= 0,0365
Tratamento	0,356	0,201	0,578	0,253	P< 0,0001
Pós-tratamento	0,419 †	0,242	0,530	0,276	P= 0,0675
Significância (intragrupo)	P= 0,0249		P< 0,0001		

†P < 0,05: pós-tratamento maior que pré-tratamento (teste de Tukey).

‡P < 0,001: pré-tratamento menor que tratamento e pós-tratamento (teste de Tukey).

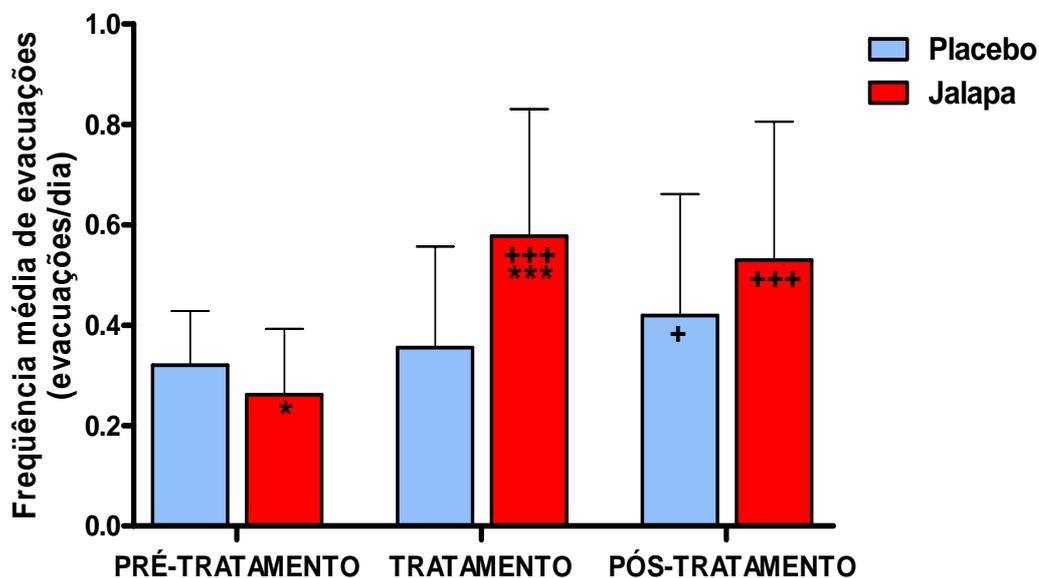


FIGURA 07 – Frequência Média de Evacuações (FME) nos grupos Placebo e Jalapa nas três fases do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento). A FME no grupo Jalapa foi significativamente menor que a do grupo Placebo na fase de pré-tratamento (*P = 0,0365; teste *t*) e significativamente maior que a do grupo Placebo no período de tratamento (***P < 0,0001; teste *t*). Constatou-se ainda que, no grupo Jalapa, a FME das fases de tratamento (+++P < 0,001) e pós-tratamento (+++P < 0,001) foi significativamente maior que do período de pré-tratamento. No grupo Placebo observou-se que a FME da fase de pós-tratamento (+P < 0,05) foi significativamente maior que a do período de pré-tratamento.

4.3.2 Consistência média das fezes (CMF)

A CMF foi calculada a partir da divisão entre o somatório dos escores de consistência das fezes e o número total de evacuações em cada fase do estudo, levando-se em consideração que os escores foram determinados de acordo com a escala de Bristol (HEATON & LEWIS, 1997), onde quanto maior o escore, menor a consistência das fezes.

Os grupos apresentaram médias da CMF semelhantes no pré-tratamento, sendo no grupo Jalapa ($2,276 \pm 1,043$) e no grupo Placebo ($2,387 \pm 1,085$). Os valores das médias na escala de Bristol variaram entre os escores 1 e 3, que equivalem a fezes com consistência dura em formato de pelotas separadas a formato tubular com rachaduras.

Durante a fase de tratamento, a CMF foi maior no grupo Jalapa ($2,942 \pm 1,002$) que no grupo Placebo ($2,307 \pm 1,097$), com a consistência das fezes do grupo Placebo permanecendo semelhante à fase de pré-tratamento, enquanto no grupo Jalapa houve diminuição da consistência das fezes, variando até a aproximadamente o escore 4, o qual significa que as fezes adquiriram formato tubular ou serpenteante, amolecidas e lisas, mantendo-se ainda elevada no pós-tratamento.

A CMF mensurada no grupo Jalapa foi significativamente maior que a verificada no grupo Placebo na fase de tratamento ($P = 0,0102$). Constatou-se ainda que no grupo Jalapa a CMF relativa às fases de tratamento ($P < 0,01$) e pós-tratamento ($P < 0,05$) foram significativamente maiores que a mensurada no período de pré-tratamento. No grupo Placebo, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os valores das três fases do estudo.

A média e desvio padrão das medições efetuadas nas 38 voluntárias de ambos os grupos estão representados na Tabela 06, enquanto que a Figura 08 em seguida ilustra esses achados.

TABELA 06 – Valores da média e desvio padrão da consistência média das fezes (CMF) referentes às medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).

Fase	Placebo		Jalapa		Significância (intergrupos)
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Pré-tratamento	2,387	1,085	2,276	1,043	P=0,6520
Tratamento	2,307	1,097	2,942 ‡	1,002	P=0,0102
Pós-tratamento	2,675	1,245	2,871 †	1,344	P=0,5120
Significância (intragrupo)	P=0,1446		P=0,0046		

‡P < 0,01: tratamento maior que pré-tratamento (teste de Tukey).

†P < 0,05: pós-tratamento maior que pré-tratamento (teste de Tukey).

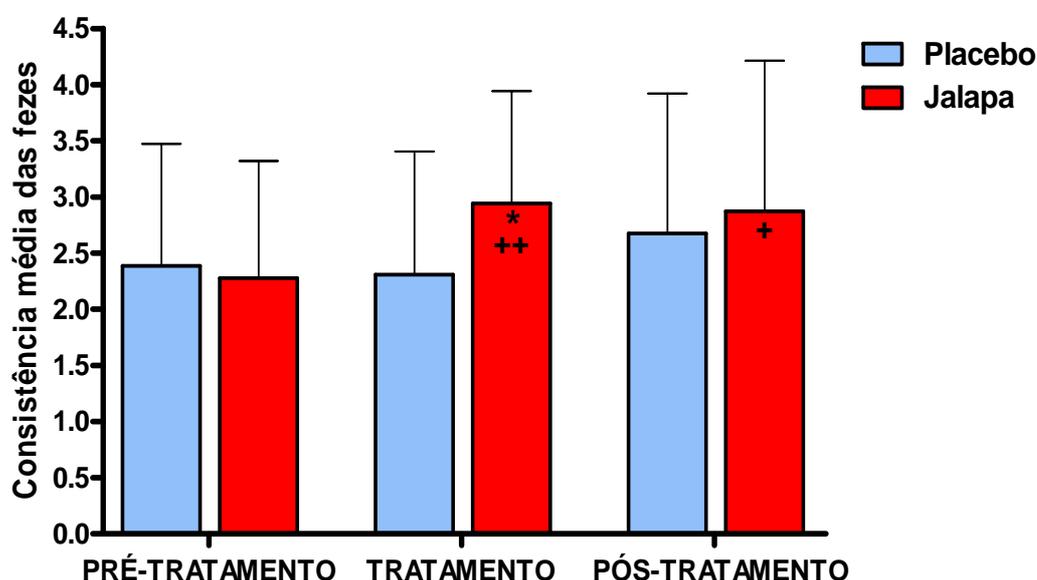


FIGURA 08 – A consistência média das fezes (CMF) observada nos grupos Placebo e Jalapa nas três fases do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento). A CMF do grupo Jalapa foi significativamente maior que a do grupo Placebo na fase de tratamento (*P = 0,0102; teste *t*). No grupo Jalapa, a CMF das fases de tratamento (++P < 0,01) e pós-tratamento (+P < 0,05) foi significativamente maior que a mensurada no período de pré-tratamento. No grupo Placebo, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes (ANOVA: F = 1,9852; P = 0,1446).

4.3.3 Melhora global da constipação (MGC)

Para ser considerado eficaz o fitoterápico deveria promover uma melhora global da constipação (MGC) definida como um aumento da frequência de evacuações (mensurada pela FME) e uma diminuição simultânea da consistência das fezes (medida pela CMF). Para tanto, para cada grupo de tratamento, calcularam-se a proporção de pacientes nos quais houve um aumento da FME concomitantemente ao aumento da CMF, que significava diminuição da consistência das fezes.

Ao nível de significância de 5%, constatou-se que no grupo Jalapa a proporção de voluntários com melhora global da constipação (55,26%) foi significativamente maior ($P = 0,0006$) que a verificada no grupo Placebo (15,79%).

De acordo com esses dados, houve um risco relativo de 3,500 (IC 95% 1,591 a 7,698), ou seja, os voluntários tratados com a tintura de jalapa tiveram uma probabilidade 3,5 vezes maior de melhorarem da constipação que os tratados com placebo. A Tabela 07 e a Figura 09 ilustram todos esses achados.

TABELA 07 - Melhora global da constipação (MGC) das voluntárias dos grupos Jalapa e Placebo.

Grupo	Melhora global da constipação		Total
	Presente	Ausente	
Jalapa	21 (55,26%)	17	38
Placebo	06 (15,79%)	32	38
Total	27	49	76

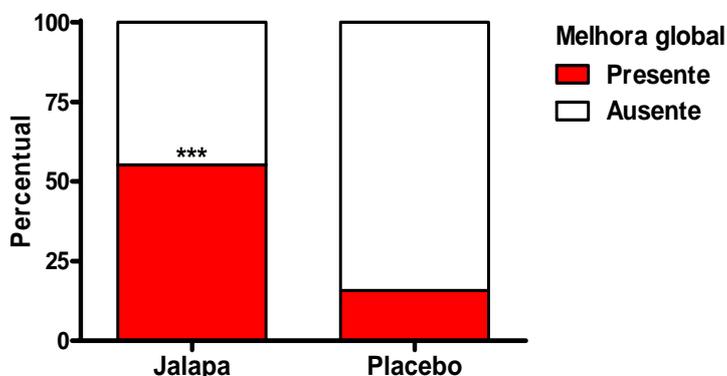


FIGURA 09 – Percentual de melhora global da constipação (MGC) das voluntárias dos grupos Jalapa e Placebo. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, constatou-se que no grupo Jalapa, a proporção de voluntárias com melhora global da constipação (55,26%) foi significativamente maior que a verificada no grupo Placebo (15,79%; $***P = 0,0006$). Diferença entre as proporções = 0,3947 (39,47%); intervalo de confiança de 95% (IC 95%): 0,1795 a 0,6100.

4.4 Avaliação da eficácia terapêutica através das variáveis secundárias

As variáveis secundárias para detecção da ação laxante da tintura de jalapa foram proporção de evacuações com dor (PED), proporção de evacuações com esforço (PEE), número de dias seguidos sem evacuar (DSE) e grau de melhora da constipação, uma análise subjetiva realizada pelo próprio voluntário após as fases de tratamento e pós-tratamento.

4.4.1 Proporção de evacuações com dor (PED)

A PED é calculada pelo número de evacuações com presença de dor, dividido pelo número total de evacuações em cada fase do estudo.

Na fase de pré-tratamento, a PED do grupo Jalapa ($0,434 \pm 0,464$) foi semelhante a do grupo Placebo ($0,542 \pm 0,467$), no entanto, durante a fase de tratamento houve diminuição da PED no grupo Jalapa ($0,238 \pm 0,300$), sendo menor que a do grupo Placebo ($0,484 \pm 0,446$).

A PED mensurada no grupo Jalapa foi significativamente menor que a verificada no grupo Placebo na fase de tratamento ($P = 0,0061$). Constatou-se ainda que no grupo Jalapa a PED relativa às fases de tratamento ($P < 0,01$) e pós-tratamento ($P < 0,01$) foram significativamente menores que a mensurada no período de pré-tratamento. No grupo Placebo não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes.

A Tabela 08 mostra a média e desvio padrão das medições efetuadas nos 38 voluntários do grupo Jalapa e Placebo. A Figura 10 também ilustra esses dados.

TABELA 08 – Valores da média e desvio padrão da proporção de evacuações com dor (PED) referentes às medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).

Fase	Placebo		Jalapa		Significância (intergrupos)
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Pré-tratamento	0,542	0,467	0,434 ‡	0,464	P=0,3157
Tratamento	0,484	0,446	0,238	0,300	P=0,0061
Pós-tratamento	0,397	0,468	0,221	0,380	P=0,0756
Significância (intragrupo)	P=0,2153		P=0,0020		

‡P < 0,01: pré-tratamento maior que tratamento e pós-tratamento (teste de Tukey).

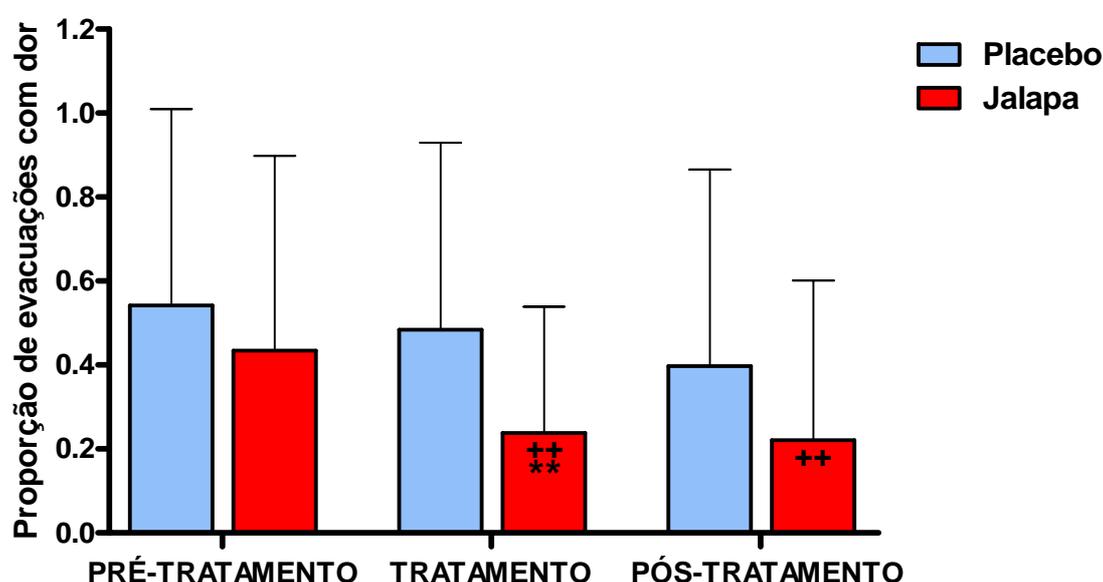


FIGURA 10 – Proporção de evacuações com dor (PED) observada nos grupos Placebo e Jalapa nas três fases do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento). A PED do grupo Jalapa foi significativamente menor que a do grupo Placebo na fase de tratamento (**P = 0,0061; teste de *t*). No grupo Jalapa, a PED relativa às fases de tratamento (++P < 0,01) e pós-tratamento (++P < 0,01) foi significativamente menor que a do período de pré-tratamento. No grupo Placebo, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes (ANOVA: F = 1,5681; P = 0,2153).

4.4.2 Proporção de evacuações com esforço (PEE)

A PEE corresponde ao número de evacuações com presença de esforço dividido pelo número total de evacuações em cada período do ensaio clínico.

A média da PEE na fase pré-tratamento apresentou-se semelhante nos grupos Placebo ($0,713 \pm 0,414$) e Jalapa ($0,700 \pm 0,429$).

Entretanto, após o tratamento a PEE foi menor no grupo Jalapa ($0,451 \pm 0,403$) que no grupo Placebo ($0,664 \pm 0,433$). No pós-tratamento, o grupo Jalapa ($0,373 \pm 0,404$) permaneceu com a PEE apresentando valores menores que os do grupo Placebo ($0,546 \pm 0,467$).

A PEE mensurada no grupo Jalapa foi significativamente menor que a verificada no grupo Placebo na fase de tratamento ($P = 0,0289$). Constatou-se ainda que, no grupo Jalapa, a PEE relativa às fases de tratamento ($P < 0,01$) e pós-tratamento ($P < 0,001$) foram significativamente menores que a mensurada no período de pré-tratamento.

No grupo Placebo, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes ($P = 0,1502$).

A Tabela 09 mostra as médias e desvio padrão das medições da PEE dos grupos Jalapa e Placebo durante todas as fases do ensaio clínico, enquanto a Figura 11 ilustra esses achados.

TABELA 09 – Valores da média e desvio padrão da proporção de evacuações com esforço (PEE) referentes às medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).

Fase	Placebo		Jalapa		Significância (intergrupos)
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Pré-tratamento	0,713	0,414	0,700	0,429	P=0,8921
Tratamento	0,664	0,433	0,451 ‡	0,403	P=0,0289
Pós-tratamento	0,546	0,467	0,373 †	0,404	P=0,0875
Significância (intragrupo)	P=0,1502		P<0,0001		

‡P < 0,01: tratamento menor que pré-tratamento (teste de Tukey).

†P < 0,001: pós-tratamento menor que pré-tratamento (teste de Tukey).

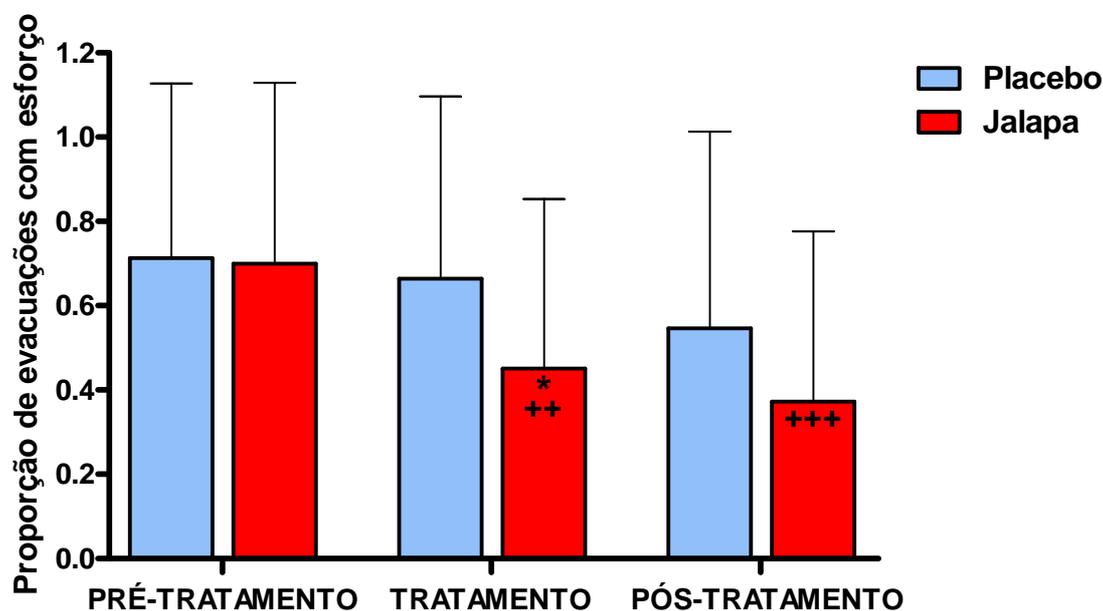


FIGURA 11 – A PEE mensurada no grupo Jalapa foi significativamente menor que a verificada no grupo Placebo na fase de tratamento (*P = 0,0289; teste de *t*). Constatou-se ainda que, no grupo Jalapa, a PEE relativa às fases de tratamento (++P < 0,01) e pós-tratamento (+++P < 0,001) foi significativamente menor que a mensurada no período de pré-tratamento. No grupo Placebo, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes (ANOVA: F = 1,9455; P = 0,1502).

4.4.3 Número de dias seguidos sem evacuar (DSE)

Número de dias seguidos sem evacuar (DSE) foi definido como o maior número de dias seguidos em cada período do estudo em que não houve evacuações.

Na fase de pré-tratamento os voluntários dos grupos Jalapa e Placebo apresentavam mediana de 3 dias sem evacuar. Após o tratamento, a mediana do grupo Jalapa diminuiu para 2, sendo menor que a do grupo Placebo, a qual permaneceu semelhante ao período de pré-estudo.

Na fase de pós-tratamento a mediana do grupo Jalapa permaneceu igual ao período de tratamento, enquanto o grupo Placebo teve discreta redução da mediana.

O DSE mensurado no grupo Jalapa foi significativamente menor que a verificada no grupo Placebo nas fases de tratamento ($P = 0,0042$) e pós-tratamento ($P = 0,0479$).

Constatou-se ainda que, no grupo Jalapa, o DSE verificado nas fases de tratamento ($P < 0,001$) e pós-tratamento ($P < 0,001$) foi significativamente menor que o mensurado no período de pré-tratamento.

No grupo Placebo, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes ($P = 0,1822$).

Os valores da mediana e intervalo interquartil do número de dias consecutivos sem evacuar (DSE) dos grupos Jalapa e Placebo estão representados na Tabela 10 e a Figura 12 ilustra esses dados.

TABELA 10 – Valores da mediana e intervalo interquartil (percentil 25 - percentil 75) do número de dias consecutivos sem evacuar (DSE) referente às medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).

Fase	Placebo		Jalapa		Significância (intergrupos)
	Mediana	Intervalo interquartil	Mediana	Intervalo interquartil	
Pré-tratamento	3,000	2,000 – 3,250	3,000 ‡	2,000 – 4,250	P=0,7508
Tratamento	3,000	2,000 – 4,000	2,000	1,000 – 3,000	P=0,0042
Pós-tratamento	2,500	2,000 – 4,000	2,000	1,000 – 3,000	P=0,0479
Significância (intragrupo)	P=0,1822		P<0,0001		

‡P < 0,001: pré-tratamento maior que tratamento e pós-tratamento (teste de Dunn).

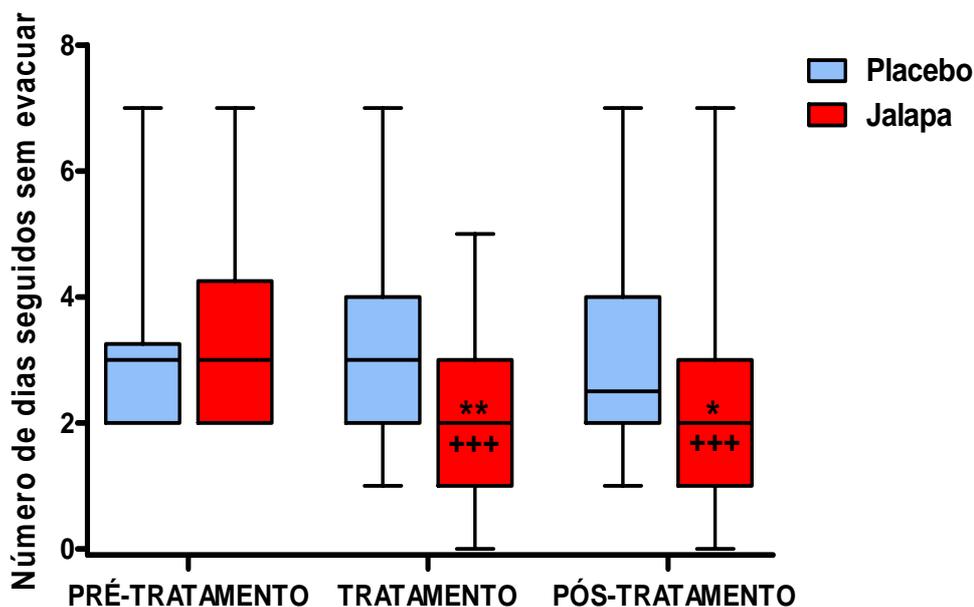


FIGURA 12 – Número de dias seguidos sem evacuar (DSE) observado nos grupos Placebo e Jalapa nas três fases do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento). O DSE mensurado no grupo Jalapa foi significativamente menor que o do grupo Placebo nas fases de tratamento (**P = 0,0042) e pós-tratamento (*P = 0,0479). No grupo Jalapa o DSE das fases de tratamento (+++P < 0,001) e pós-tratamento (+++P < 0,001) foi significativamente menor que o do período de pré-tratamento. No grupo Placebo, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes (Estatística de Friedman = 3,4054; P = 0,1822).

4.4.4 Grau de melhora da constipação

O grau de melhora da constipação foi definido de acordo com a análise subjetiva realizada pelo próprio voluntário, após as fases de tratamento e pós-tratamento, segundo os seguintes critérios de pontuação: 0 (nenhuma melhora), 1 (alívio leve), 2 (alívio razoável) e 3 (alívio total).

Durante a fase de tratamento, ao nível de significância de 5%, constatou-se uma associação estatisticamente significativa entre o tipo de tratamento empregado (Placebo x Jalapa) e o grau de melhora da constipação ($P = 0,0004$).

A proporção de voluntários do grupo Jalapa que relataram alívio razoável (39,47%) e alívio total (23,68%) foi significativamente maior que no grupo Placebo, onde 7,89% dos voluntários referiam alívio total, enquanto 13,16% afirmaram um alívio razoável.

A mediana da pontuação acerca da melhora da constipação referente ao grupo Jalapa (2,000; 1,000 a 2,250) foi significativamente maior ($P < 0,0001$) que o relativo ao grupo Placebo (1,000; 0,000 a 1,000).

A Tabela 11 mostra os valores quantificados do grau de melhora da constipação, enquanto que a Figura 13 ilustra esses resultados.

TABELA 11 – Quantificação do grau de melhora da constipação realizado pelas voluntárias dos grupos Placebo e Jalapa, na fase de tratamento.

Grupo	Grau de melhora da constipação				Total
	Nenhuma melhora	Alívio leve	Alívio razoável	Alívio total	
Jalapa	1 (2,63%)	13 (34,21%)	15 (39,47%)	9 (23,68%)	38
Placebo	12 (31,58%)	18 (47,37%)	5 (13,16%)	3 (7,89%)	38
Total	13	31	20	12	76

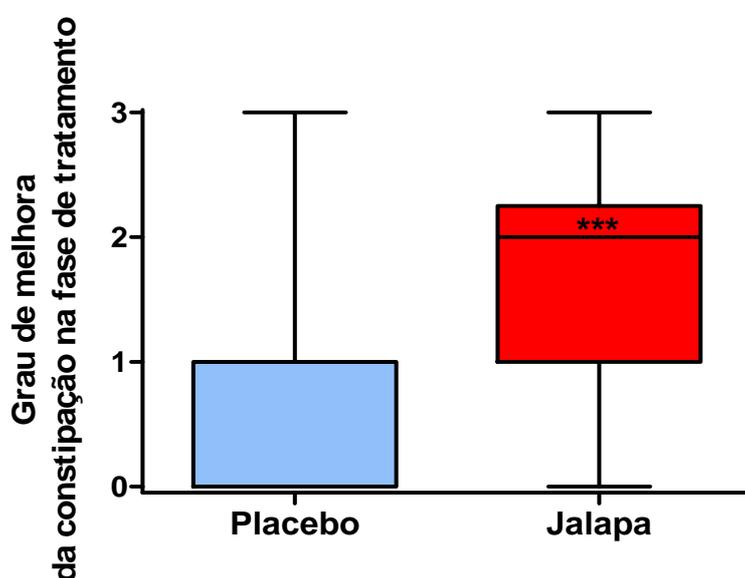


FIGURA 13 – Quantificação do grau de melhora da constipação nos grupos Placebo e Jalapa, na fase de tratamento. Constatou-se que a mediana dos escores de melhora da constipação referente ao grupo Jalapa (2,000; 1,000 a 2,250) foi significativamente maior (**P < 0,0001) que a relativa ao grupo Placebo (1,000; 0,000 a 1,000).

Durante a fase de pós-tratamento, ao nível de significância de 5%, também foi constatada uma associação estatisticamente significativa entre o tipo de tratamento empregado (Placebo x Jalapa) e o grau de melhora da constipação (P = 0,0011).

A proporção de voluntários do grupo Jalapa que relataram alívio razoável (39,47%) e alívio total (36,84%) foi significativamente maior que as correspondentes do grupo Placebo, como mostra a Tabela 12.

Além de que a mediana dos escores de melhora da constipação referente ao grupo Jalapa (2,000; 1,750 a 3,000) foi significativamente maior ($P = 0,0001$) que é relativa ao grupo Placebo (1,000; 0,000 a 2,000). A Figura 14 ilustra esses achados.

TABELA 12 - Quantificação do grau de melhora da constipação realizado pelas voluntárias dos grupos Placebo e Jalapa, na fase de pós-tratamento.

Grupo	Grau de melhora da constipação				Total
	Nenhuma melhora	Alívio leve	Alívio razoável	Alívio total	
Jalapa	2 (5,26%)	7 (18,42%)	15 (39,47%)	14 (36,84%)	38
Placebo	10 (26,32%)	16 (42,10%)	7 (18,42%)	5 (13,16%)	38
Total	12	23	22	19	76

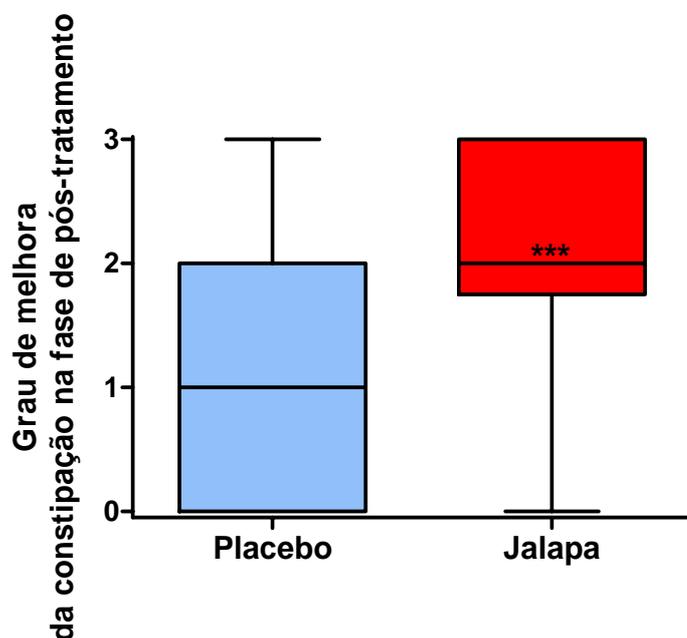


FIGURA 14 – Quantificação do grau de melhora da constipação nos grupos Placebo e Jalapa, na fase de pós-tratamento. Constatou-se que a mediana dos escores de melhora da constipação referente ao grupo Jalapa (2,000; 1,750 a 3,000) foi significativamente maior ($***P = 0,0001$) que a relativa ao grupo Placebo (1,000; 0,000 a 2,000).

4.5 Avaliação dos sinais vitais e dados antropométricos

Foram analisados os valores da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC) e a massa corporal dos voluntários de ambos os grupos nas três fases do estudo, sendo que na fase de tratamento foi calculada a média aritmética da PAS, da PAD e a FC, pois estas eram verificadas nos cinco dias em que havia administração do fitoterápico ou placebo na UNIFAC.

4.5.1 Pressão arterial sistólica (PAS)

Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos Jalapa e Placebo nas fases estudadas.

Entretanto, no grupo Placebo, a PAS verificada na fase de tratamento ($109,368 \pm 6,067$) foi significativamente menor ($P < 0,05$) que a mensurada no período de pré-tratamento ($112,895 \pm 10,110$).

No grupo Jalapa, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes ($P = 0,7704$).

A Tabela 13 apresenta a média e o desvio padrão das medições efetuadas em 38 voluntárias dos grupos Placebo e Jalapa nas três fases do estudo, enquanto a Figura 15 ilustra esses dados.

TABELA 13 – Valores da média e desvio padrão da pressão arterial sistólica (PAS) referentes às medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).

Fase	Placebo		Jalapa		Significância (intergrupos)
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Pré-tratamento	112,895	10,110	113,026	10,497	P=0,9558
Tratamento	109,368 †	6,067	112,463	8,381	P=0,0692
Pós-tratamento	112,105	7,766	113,474	9,926	P=0,5054
Significância (intragrupo)	P=0,0298		P=0,7704		

†P < 0,05: tratamento menor que pré-tratamento (teste de Tukey).

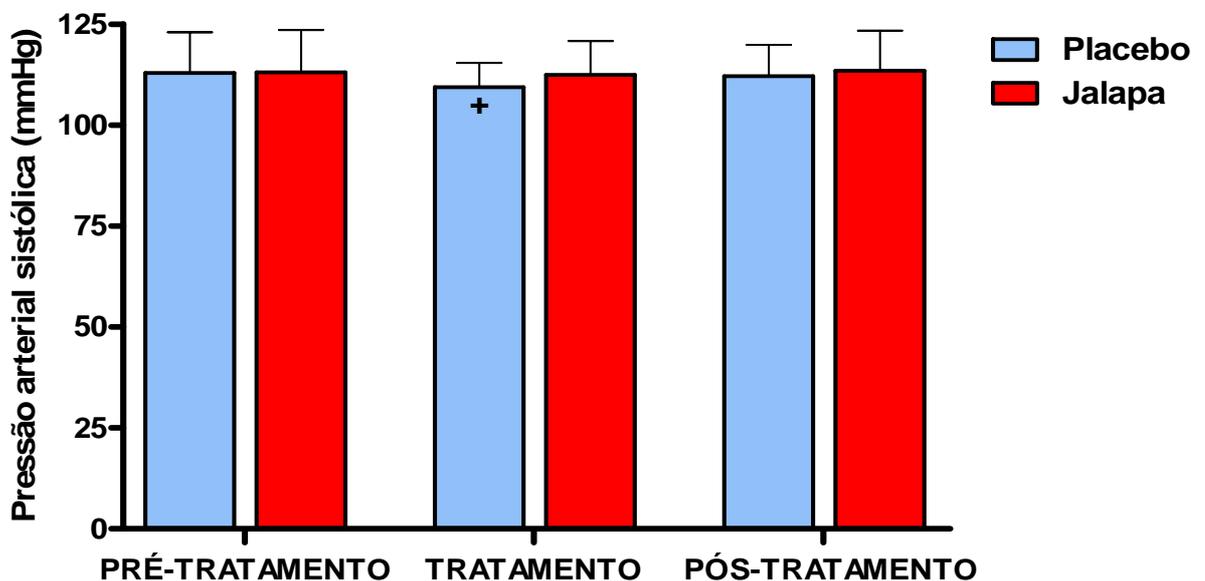


FIGURA 15 – Pressão arterial sistólica (PAS) mensurada nos grupos Placebo e Jalapa nas três fases do estudo: pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas. Verificou-se que no grupo Placebo, a PAS da fase de tratamento foi significativamente menor (+P < 0,05) que a do período de pré-tratamento. No grupo Jalapa, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes (ANOVA: F = 0,2618; P = 0,7704).

4.5.2 Pressão arterial diastólica (PAD)

Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes na PAD entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas.

Entretanto, na análise do grupo Jalapa, a PAD verificada na fase de pós-tratamento ($74,263 \pm 9,520$) foi significativamente maior ($P < 0,05$) que a mensurada no período de pré-tratamento ($70,395 \pm 9,613$). No grupo Placebo, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes ($P = 0,2254$).

A tabela 14 mostra a média e o desvio padrão da pressão arterial diastólica (PAD) que foram mensurados nos grupos Placebo e Jalapa nas três fases do estudo: pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento. A Figura 16 apresenta graficamente esses dados.

TABELA 14 – Valores da média e desvio padrão da pressão arterial diastólica (PAD) referentes às medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).

Fase	Placebo		Jalapa		Significância (intergrupos)
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Pré-tratamento	73,158	8,809	70,395	9,613	P=0,1955
Tratamento	70,800	5,057	72,658	7,484	P=0,2088
Pós-tratamento	72,105	7,501	74,263 †	9,520	P=0,2760
Significância (intragrupo)	P=0,2254		P=0,0207		

†P < 0,05: pós-tratamento maior que pré-tratamento (teste de Tukey).

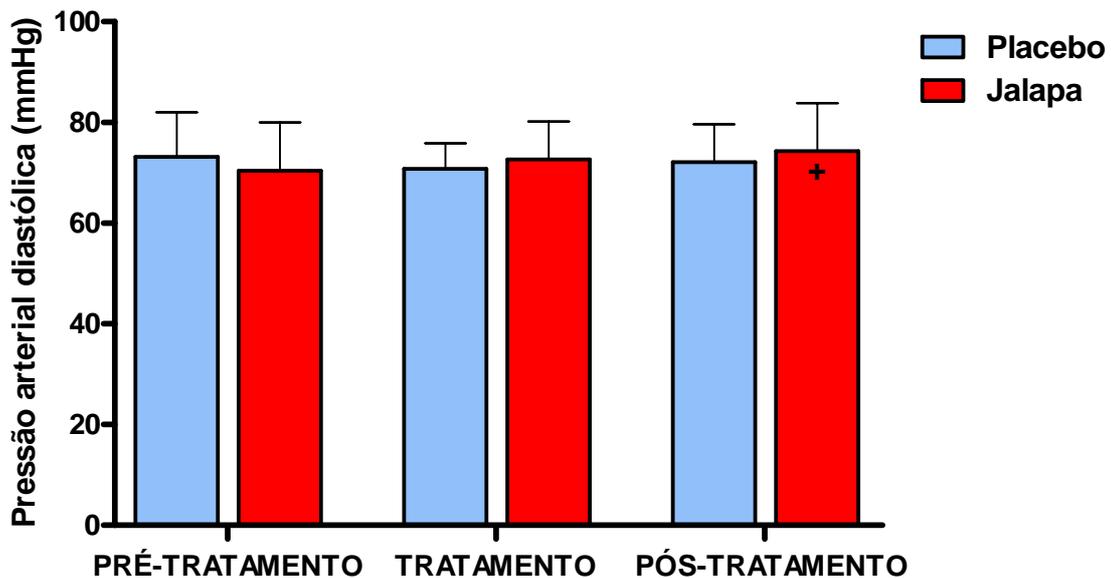


FIGURA 16 – Pressão arterial diastólica (PAD) mensurada nos grupos Placebo e Jalapa nas três fases do estudo: pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas. No grupo Jalapa, a PAD da fase de pós-tratamento foi significativamente maior (+P < 0,05) que a do período de pré-tratamento. No grupo Placebo, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes (ANOVA: F = 1,5201; P = 0,2254).

4.5.3 Frequência cardíaca (FC)

Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas. Entretanto, na análise intragrupo, verificou-se que no grupo Placebo, a FC verificada na fase de tratamento ($77,232 \pm 6,294$) foi significativamente maior que a mensurada no período de pré-tratamento ($P < 0,001$) e pós-tratamento ($P < 0,05$).

No grupo Jalapa, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes ($P = 0,1915$).

A Tabela 15 expressa a média e desvio padrão das medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos, sendo esses dados também representados na Figura 17.

TABELA 15 – Valores da média e desvio padrão da frequência cardíaca (FC) referentes às medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).

Fase	Placebo		Jalapa		Significância (intergrupos)
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Pré-tratamento	71,026 †	7,607	74,105	9,426	P=0,1214
Tratamento	77,232	6,294	76,789	6,138	P=0,7574
Pós-tratamento	73,263 ‡	8,023	76,026	8,310	P=0,1445
Significância (intragrupo)	P=0,0008		P=0,1915		

†P < 0,001: pré-tratamento menor que tratamento (teste de Tukey).

‡P < 0,05: pós-tratamento menor que tratamento (teste de Tukey).

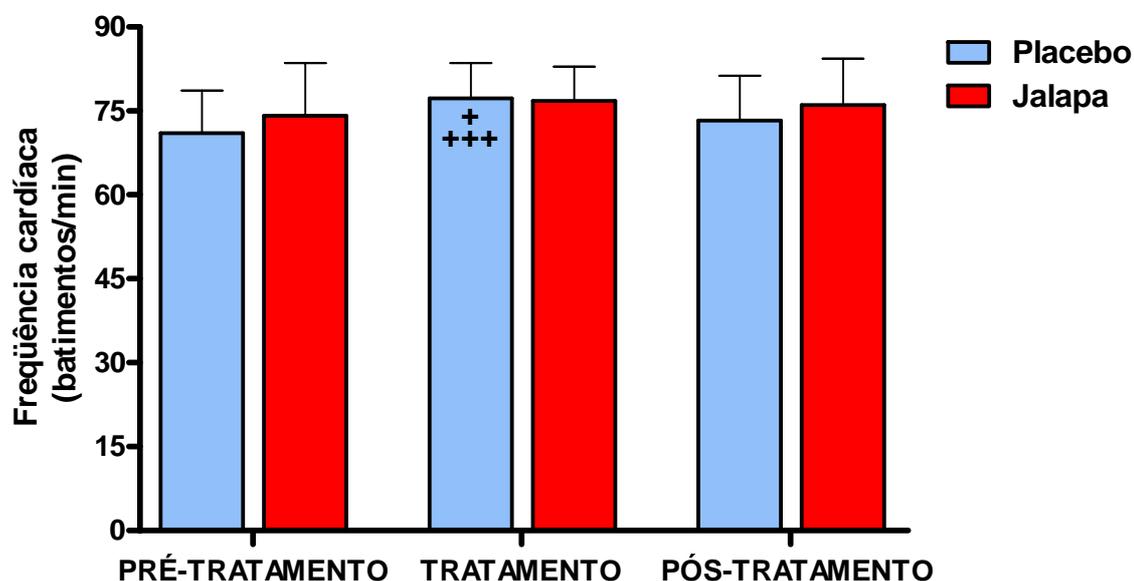


FIGURA 17 – Frequência cardíaca (FC) mensurada nos grupos Placebo e Jalapa nas três fases do estudo: pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas. Entretanto, na análise intragrupo, verificou-se, que, no grupo Placebo, a FC verificada na fase de tratamento foi significativamente maior que a mensurada no período de pré-tratamento (+++P < 0,001) e pós-tratamento (+P < 0,05). No grupo Jalapa, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes (ANOVA: F = 1,6903; P = 0,1915).

4.5.4 Massa corporal (MC)

A MC foi avaliada nas três fases do tratamento, sendo mensuradas a média e o desvio padrão das medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos, como mostra a Tabela 16. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas, tampouco, na análise intragrupo, houve diferenças estatisticamente significantes entre os períodos avaliados. Ver Figura 18.

TABELA 16 – Valores da média e desvio padrão da massa corporal (MC) referentes às medições efetuadas em 38 voluntárias de ambos os grupos em cada fase do estudo (pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento).

Fase	Placebo		Jalapa		Significância (intergrupos)
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Pré-tratamento	71,026	7,607	74,105	9,426	P=0,8933
Tratamento	77,232	6,294	76,789	6,138	P=0,8463
Pós-tratamento	73,263	8,023	76,026	8,310	P=0,8109
Significância (intragrupo)	P=0,2027		P=0,3131		

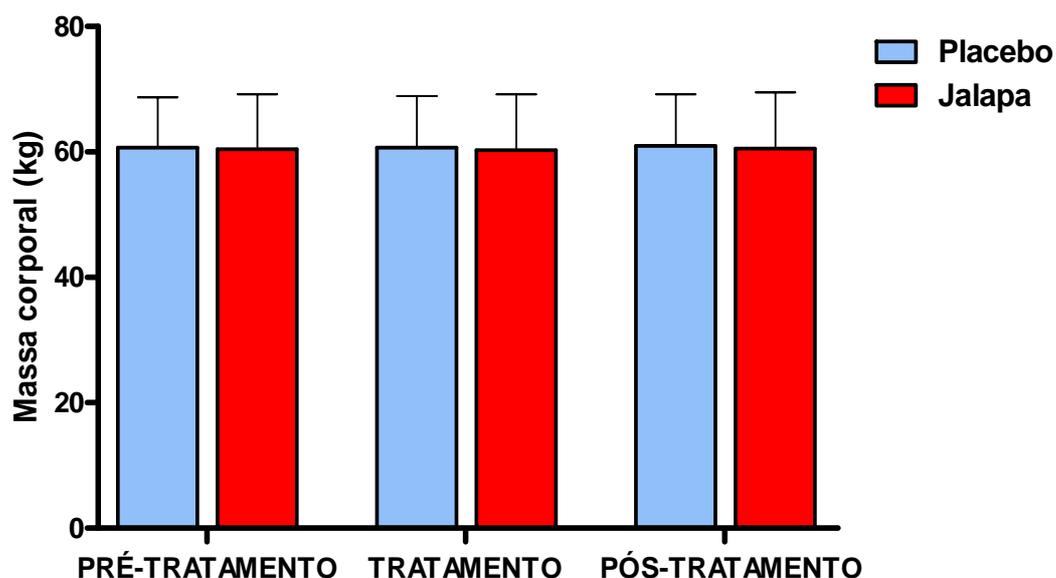


FIGURA 18 – Massa corporal (MC) mensurada nos grupos Placebo e Jalapa nas três fases do estudo: pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento.

4.6 Eventos adversos

Nenhuma voluntária foi retirada do estudo devido à ocorrência de eventos adversos, pois nenhum foi considerado grave e não impediram a continuação no ensaio clínico. Destacaram-se a tontura que foi referida por 21,05% das voluntárias do grupo Jalapa e 13,15% do grupo Placebo. A cefaléia foi referida igualmente pelos dois grupos ao nível de 10,52% e a dor abdominal foi afirmada por 10,52% das voluntárias do grupo Jalapa e 7,89% do grupo Placebo. Eventos como náuseas, sonolência, pirose, astenia, dor torácica e dor epigástrica foram menos referidos.

Na análise estatística dos eventos adversos do grupo Jalapa e Placebo, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre a proporção de voluntárias que tiveram tais eventos.

A Tabela 17 ilustra os eventos adversos referidos pelas voluntárias dos grupos Jalapa e Placebo.

TABELA 17 – Eventos adversos relatados pelas voluntárias dos grupos Jalapa e Placebo. Dados analisados pelo teste exato de Fisher.

<i>Evento</i>	<i>Grupo</i>		<i>Significância</i>
	Jalapa	Placebo	
Tontura	8 (21,05%)	5 (13,15%)	P= 0,543
Cefaléia	4 (10,52%)	4 (10,52)	P = 1,000
Dor abdominal	4 (10,52%)	3 (7,89%)	P = 1,000
Náusea	0 (0,00%)	4 (10,52%)	P = 0,115
Sonolência	2 (5,26%)	0 (0,00%)	P = 1,000
Dor torácica	2 (5,26%)	1 (2,63)	P = 1,000
Dor epigástrica	0 (0,00%)	2 (5,26%)	P = 4,933
Pirose	2 (5,26%)	0 (0,00%)	P = 0,493
Astenia	2 (5,26%)	0 (0,00%)	P = 0,493



DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Todos os voluntários participantes do estudo foram do sexo feminino. Este fato ocorreu devido á maior prevalência da constipação em mulheres. Houve dificuldades quanto ao recrutamento de voluntários do sexo masculino, uma vez que estes, geralmente, trabalhavam em período integral, o que os impedia da administração diária do fitoterápico na fase de tratamento. Além disso, os homens que foram selecionados com o diagnóstico de constipação não foram aptos a participarem do ensaio clínico, pois tiveram exames laboratoriais fora dos parâmetros de normalidade.

A ocorrência de apenas voluntários do sexo feminino pode ser justificada pela literatura pertinente ao assunto, na qual alguns autores como André, Rodriguez, Morais Filho (2000) e Pasricha (2006) referem que a constipação é mais comum em mulheres. Higgins & Johanson (2004) chegam a afirmar que a prevalência da constipação intestinal é três vezes maior na mulher do que no homem.

No grupo Placebo houve perda de segmento de cinco voluntários, sendo superior ao grupo Jalapa, no qual a perda de seguimento foi de apenas duas voluntárias. O maior número de desistência no grupo Placebo, provavelmente, foi devido ao placebo não possuir ação efetiva no tratamento dos sintomas da constipação.

A maioria das voluntárias procedia da cidade de Fortaleza, pois eram necessárias oito visitas a UNIFAC para a realização do ensaio clínico, sendo assim, mais conveniente para os participantes do estudo.

Quando observados o grau de escolaridade das voluntárias, percebeu-se que o menor nível de escolaridade encontrado foi o ensino fundamental incompleto, o qual foi representado por 10,5% da amostra. Os demais tinham um grau de escolaridade superior a este, discordando de Higgins & Joanson (2004) entre outros, que afirmam que a constipação intestinal pode estar relacionada com o baixo nível educacional dos pacientes.

Quanto ao uso de laxantes, 69,8% das voluntárias já faziam rotineiramente automedicação indiscriminada com agentes laxativos para tratar a constipação. Nenhuma voluntária havia utilizado previamente a tintura de jalapa.

O fármaco mais utilizado foi o bisacodil, um irritante e estimulante do trato gastrointestinal (PASRICHA, 2006) o qual teve eficácia comprovada através de um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado por KIENZLE-HORN *et al.* (2006). A ação dos fármacos irritantes ou estimulantes se faz sobre o plexo miontérico, aumentando a motilidade colônica, assim como a secreção de água pelo íleo e cólon (SCHILLER, 2001).

Os derivados antraquinônicos também eram utilizados pelas voluntárias, sendo representados pela sena, aloe e cáscara sagrada que também são substâncias estimulantes do trato gastrointestinal (AMBROGINI JÚNIOR & MISZPUTEN, 2002).

O óleo mineral foi utilizado em menor proporção. Ele é uma mistura de hidrocarbonetos alifáticos retirados da vaselina que penetra e amacia as fezes (PASRICHA, 2006), sendo utilizado por apenas duas voluntárias.

Os laxativos menos utilizados foram a lactulose, um agente osmótico que mantém um volume aumentado de líquido na luz do intestino por osmose, acelerando a transferência do conteúdo intestinal através do intestino delgado (RANG *et al.*, 2004). Enquanto as fibras solúveis, por sua vez, têm a capacidade de incorporar água em seu interior, ocasionando um aumento de volume que tem efeito no trato gastrointestinal, acarretando aumento do bolo fecal que facilita o deslizamento das fezes, além de que captam gorduras e açúcares no intestino delgado, diminuindo a absorção intestinal dessas substâncias (COPPINI *et al.*, 2002).

A dieta das voluntárias caracterizou-se por ser pobre em fibras, dando-se preferência a alimentos industrializados, com um menor consumo de frutas e verduras. Seis voluntárias afirmaram não realizar refeições pela manhã, o que poderia não incentivar o reflexo gastrocólico, no qual a chegada do alimento ao estômago desencadeia contrações do cólon que se propagam movimentando o conteúdo intestinal e estimulando a evacuação (SNAPE, 1978).

A industrialização dos alimentos, permitindo a sua conservação, propiciou a obtenção de produtos com maior poder calórico, mas trouxe como consequência a redução de fibras. Nesse contexto, a alimentação inadequada tem grande influência no desenvolvimento da constipação intestinal funcional.

Para Kingma *et al.* (1993), as qualidades físico-químicas do bolo alimentar são determinadas pelos hábitos dietéticos que interferem na fisiologia colônica. As fibras alimentares com sua capacidade hidrofílica atuam na retenção de água e aumento de peso do bolo fecal, que oferece estímulo mecânico ao peristaltismo intestinal.

Para Ambrogini Júnior & Miszputen (2003), uma dieta inadequada pode ressaltar a constipação intestinal funcional, o que ocorreu com os voluntários desse estudo, em que houve ocorrência de hábitos alimentares inadequados.

Os grupos Jalapa e Placebo mostraram-se semelhantes ao serem analisados estatisticamente quanto à idade, o índice de massa corpórea (IMC) e consistência média das fezes (CMF).

Alguns autores como, Ambrogini Júnior & Miszputen (2003), afirmam que a constipação ocorre mais frequentemente na faixa etária acima dos 40 anos, entretanto, observamos nesse estudo a ocorrência da constipação em faixas etárias menores no grupo Jalapa ($33,211 \pm 11,513$) e no grupo Placebo ($37,447 \pm 9,611$).

O IMC, um indicador simples da gordura corporal total ou de obesidade, o qual é calculado através da razão entre o peso em quilogramas e o quadrado da altura em metros (JARVIS, 2002), foi semelhante entre os grupos Jalapa ($24,205 \pm 3,009$) e Placebo ($25,031 \pm 2,985$), confirmando que todas as voluntárias estavam de acordo com os critérios de inclusão do estudo, que é o IMC maior ou igual a 19 e menor ou igual a 30.

No entanto, foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos na fase de pré-tratamento, no que se referia à variável frequência média de evacuações (FME), onde o grupo Placebo apresentou uma FME maior que a do grupo Jalapa, o que poderia favorecer ao grupo ao qual se administrava o placebo. No entanto, o grupo Jalapa, apesar de apresentar uma FME menor que a encontrada no grupo Placebo na fase de pré-tratamento, foi capaz de obter um aumento estatisticamente significativo da FME durante as fases de tratamento e pós-tratamento, superando os resultados encontrados no grupo Placebo.

As variáveis primárias para detecção da ação laxante da tintura de jalapa foram frequência média de evacuações (FME), a consistência média das fezes (CMF) e a melhora global da constipação (MGC).

No período de tratamento e pós-tratamento, no grupo Jalapa, a FME, a qual indica um aumento do trânsito intestinal, foi significativamente maior que a do período de pré-tratamento e também maior que a mensurada nestes mesmos períodos no grupo Placebo.

No grupo Placebo, a FME observada na fase de pós-tratamento foi significativamente maior que a mensurada no período de pré-tratamento, mas em proporções menores que as do grupo Jalapa. Isso demonstrou que a tintura de jalapa é eficaz no aumento da frequência de evacuações.

Análises fitoquímicas do tubérculo contido na raiz da *Operculina alata* mostram a presença de saponinas, amido, sistosterina-glicosídeo, conhecida como ipuranol, fistosterina, mucilagem, manitol, ácido palmítico, málico e caféico. Foram encontradas também, substâncias oleosas, odorantes e resinosas variando entre 15 e 18%, sendo esta composta por 80% de convolvulina e 20% de jalapina. A jalapa exerce sua ação purgativa no intestino delgado aumentando o peristaltismo e facilitando a evacuação, podendo ser classificada como um laxante estimulante ou irritante. Esta ação é devido ao elevado teor de resina presente no tubérculo, que tem na sua constituição glicosídeos, os quais na presença da bile hidrolisam-se em açúcar e aglicona liberando o ácido graxo livre correspondente, que irritam a mucosa intestinal, aumentando o peristaltismo e facilitando a evacuação (TESKE & TRENTINI, 1997).

Tais eventos foram demonstrados através de um estudo pré-clínico realizado por Michelin & Salgado (2004), onde foi observada a ação laxativa da tintura de jalapa em camundongos através do teste da motilidade intestinal, concluindo-se que a ação farmacológica pode estar associada ao efeito propulsor da motilidade intestinal. Pérez-Amador *et al.* (1998) também sugerem que esse efeito pode ser causado pelas resinas glicosídicas contidas na raiz da jalapa, as quais tem ação irritante ou estimulante, aumentando, assim, a motilidade colônica.

Os laxantes estimulantes exercem efeitos diretos nos enterócitos, nos neurônios intestinais e na musculatura lisa do trato gastrointestinal. Tais efeitos decorrem, provavelmente, da indução de inflamação branda e limitada dos intestinos delgado e grosso, que promove o acúmulo de água e eletrólitos, estimulando a motilidade intestinal, sendo que os mecanismos de ação incluem a ativação das vias

das prostaglandinas - AMP cíclico e do NO - GMP cíclico e, talvez a inibição da Na^+ , K^+ -ATPase (PASRICHA, 2006).

A consistência média das fezes (CMF), que significava o aumento de água nas fezes, foi avaliada de acordo com a escala de Bristol (HEATON & LEWIS, 1997), a qual era entregue para o voluntário (Anexo A). De acordo com a escala de Bristol, há sete tipos de consistências que as fezes podem assumir, quanto maior o número na escala, menor a consistência.

O grupo Jalapa obteve valores da CMF significativamente maiores que os verificados no grupo Placebo no período de tratamento e pós-tratamento. No grupo Jalapa, a CMF relativa às fases de tratamento e pós-tratamento apresentou-se significativamente maiores que a mensurada no período de pré-tratamento. No grupo Placebo, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre as fases do estudo.

Para Kingma *et al.* (1993), as fezes normais são semi-sólidas, pastosas e de forma cilíndrica. Nos constipados, as fezes são endurecidas e perdem sua forma, pois geralmente são fragmentadas.

No pré-tratamento, os valores das médias da CMF na escala de Bristol variaram para os grupos Jalapa e Placebo entre os escores 1 e 3, que equivalem a fezes com consistência dura em formato de pelotas separadas a formato tubular liso ou com rachaduras. Após a fase de tratamento, a consistência das fezes do grupo Placebo permaneceu semelhante à fase de pré-tratamento, enquanto no grupo Jalapa houve diminuição da consistência das fezes, variando até a aproximadamente o escore 4, o qual significa fezes com formato tubular ou serpenteante, amolecidas e lisas, mantendo-se ainda elevada no pós-tratamento. Essas observações revelaram que a tintura de jalapa é eficaz na diminuição da consistência das fezes.

Para a tintura de jalapa ser eficaz no tratamento da constipação intestinal funcional, deveria acarretar aumento da FME simultâneo ao aumento da CMF, o que era determinando pela melhora global da constipação (MGC).

Concluiu-se que no grupo Jalapa houve valores estatisticamente significantes de voluntárias que tiveram simultaneamente um aumento da frequência de evacuações (mensurada pelo aumento da FME) e diminuição da consistência das

fezes (medida pelo aumento da CMF), apresentando o grupo Jalapa uma proporção de 55,26% das voluntárias com melhora global da constipação, havendo uma probabilidade 3,5 vezes maior de melhorar da constipação com a tintura de jalapa do que com o placebo. Dessa forma, a tintura de jalapa ocasionava um aumento dos movimentos intestinais e aumento do conteúdo de água.

Kingma *et al.* (1993) afirmam que a constipação intestinal deve ser avaliada pelo menos dentro de cinco parâmetros: número de evacuações, consistência, tamanho e peso das fezes e tempo de trânsito intestinal. Vale ressaltar que a frequência das evacuações e a consistência das fezes são os parâmetros mais utilizados para a determinação da constipação intestinal.

Para Sykes (2007), a frequência de evacuações e a consistência das fezes são variáveis utilizadas na maioria dos ensaios clínicos como medidas indiretas do trânsito intestinal e da quantidade de água nas fezes, respectivamente. Essas duas variáveis, FME e CMF, também foram utilizadas na metodologia de um ensaio clínico realizado por Kienzle-Horn *et al.* (2006), no qual se comprovou a eficácia do bisacodil, um fármaco estimulante e irritante do trato gastrointestinal, no tratamento agudo da constipação.

As variáveis secundárias para determinação da eficácia da tintura de jalapa foram: proporção de evacuações com dor (PED), proporção de evacuações com esforço (PEE), número de dias seguidos sem evacuar (DSE) e grau de melhora da constipação que era determinado pelo próprio voluntário.

Observou-se que no grupo Jalapa a PED relativa às fases de tratamento e pós-tratamento foram menores que as mensuradas no período de pré-tratamento. No grupo Placebo, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre as três fases do estudo.

Para Kingma *et al.* (1993), a dor na constipação intestinal localiza-se mais freqüentemente nos quadrantes inferiores do abdome. Pode ser consequente à distensão do cólon por gases ou determinada por contrações prolongadas ou curtas da musculatura do cólon, ou ainda, pode adquirir caráter de dores espásticas que se repetem a curtos intervalos. De acordo com os resultados obtidos, a tintura de jalapa diminui a dor durante as evacuações, provavelmente, devido à diminuição da consistência das fezes, o que facilita o ato evacuatório.

Quanto a PEE, o grupo Jalapa apresentou valores menores que os verificados no pré-tratamento e que o grupo Placebo na fase de tratamento e pós-tratamento. Dessa forma, a tintura de jalapa causa uma diminuição do esforço ao evacuar, uma vez que os resultados no grupo Jalapa foram favoráveis e o grupo Placebo não demonstrou valores com diferenças estatisticamente significantes, ao que se refere ao esforço ao evacuar, podendo esses achados serem reflexo da diminuição da consistência das fezes.

O número de dias consecutivos sem evacuar (DSE), mensurado no grupo Jalapa, foi significativamente menor que os verificados no grupo Placebo nas fases de tratamento e pós-tratamento. No grupo Jalapa, o DSE foi menor nas fases de tratamento e pós-tratamento que no período de pré-tratamento, o que não ocorreu no grupo Placebo. O resultado favorável ao grupo Jalapa ocorreu devido ao aumento da frequência média de evacuações nas fases de tratamento e pós-tratamento.

Acerca do grau de melhora da constipação que se deu de acordo com a análise subjetiva do próprio voluntário, houve favorecimento ao grupo Jalapa. Durante a fase de tratamento e pós-tratamento, a proporção de voluntários do grupo Jalapa que relataram alívio razoável e alívio total, foi significativamente maior que no grupo Placebo.

A análise subjetiva tem importância nesse estudo, uma vez que avalia a ação laxante da tintura de jalapa de acordo com o parecer do próprio voluntário. Além disso, como a maioria já utilizava agentes laxativos com frequência, eles representaram fontes significativas para avaliação da tintura de jalapa.

Dessa forma, a eficácia da tintura de jalapa foi comprovada através da análise estatística das variáveis primárias, as quais determinaram uma melhora global da constipação intestinal, que resultou do aumento simultâneo da frequência de evacuações e diminuição da consistência das fezes, bem como a análise das variáveis secundárias, que foram consequência da melhora das variáveis primárias. Observaram-se diminuição da dor e do esforço ao evacuar, diminuição dos dias seguidos sem evacuações e os voluntários do grupo Jalapa mostraram-se mais satisfeitos com o tratamento do que os voluntários do grupo Placebo.

No contexto das substâncias laxativas estimulantes ou irritantes do trato gastrointestinal, ressaltamos que a tintura de jalapa teve um efeito significativo, podendo ser uma das alternativas para o tratamento agudo da constipação intestinal funcional.

Devido a não existência de outros ensaios clínicos realizados em seres humanos com a tintura de jalapa, houve dificuldades para comparação desses dados com os de outros estudos. No entanto, um estudo pré-clínico realizado por Michelin & Salgado (2004), demonstrou a ação laxativa da tintura de jalapa em camundongos através do teste da motilidade intestinal.

Ressaltamos que laxantes irritantes são alternativas para o tratamento da constipação intestinal, principalmente, quando associados às fibras, como foi demonstrado num ensaio clínico realizado por Passmore, Wilson-Davies, Stoker (1993), o qual utilizou preparações contendo *psyllium* (um formador de bolo fecal) e sena (uma antraquinona, estimulante ou irritante), comparando com a lactulose (um agente osmoticamente ativo). Esse estudo observou que as preparações com fibras e laxantes estimulantes são mais eficazes no tratamento da constipação do que a lactulose, podendo o voluntário ter um maior aumento do número de evacuações e, portanto, um maior custo-benefício.

No estudo de Kienzle-Horn *et al.* (2006), o qual foi duplo-cego e controlado por placebo, constatou-se a superioridade do tratamento com bisacodil, um laxante do tipo estimulante ou irritante, quando comparado ao placebo.

Entretanto, os laxantes estimulantes e irritantes não são recomendados para uso crônico ou prolongado, pois os efeitos adversos do uso prolongado desses fármacos têm limitado sua utilização. Pasricha (2006) refere que os laxantes de antraquinonas podem causar contrações migratórias gigantes no cólon e induzir a secreção de água e eletrólitos, não podendo ser utilizados por períodos prolongados. Além disso, causa pigmentação melanótica na mucosa do cólon, condição decorrente da presença de macrófagos repletos de pigmentos dentro da lâmina própria. A melanose é benigna e reversível depois da interrupção do tratamento com o laxante.

Durante o ensaio clínico os voluntários do grupo Jalapa e Placebo tiveram monitorização da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC) e massa corpórea (MC).

Quanto a PAS, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos tratados em nenhuma das fases estudadas. Entretanto, na análise intragrupo, verificou-se que no grupo Placebo, a PAS na fase de tratamento foi significativamente menor que a mensurada no período de pré-tratamento. No entanto, este dado foi considerado sem significado clínico, uma vez que não acarretou mudanças funcionais no organismo das voluntárias, pois os níveis pressóricos estavam dentro dos limites de normalidade. No grupo Jalapa, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes.

Quando observada a PAD, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases do ensaio clínico, mas na análise intragrupo, verificou-se que no grupo Jalapa, a PAD verificada na fase de pós-tratamento foi significativamente maior que a mensurada no período de pré-tratamento, porém foi considerada dentro dos limites de normalidade, não causando nenhum prejuízo à saúde dos voluntários. No grupo Placebo, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes.

No referente à FC, não se obteve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhuma das fases estudadas. Mas na análise intragrupo, verificou-se que no grupo Placebo, a FC verificada na fase de tratamento foi significativamente maior que a mensurada no período de pré-tratamento e pós-tratamento, mas estava dentro dos limites de normalidade. No grupo Jalapa, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes.

Acerca da massa corporal (MC), não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos e intragrupo, em nenhuma das fases estudadas, demonstrando que a tintura de jalapa e o placebo não interferiram no peso corporal das voluntárias tratadas.

Entre os efeitos adversos mais referidos pelas voluntárias dos grupos Jalapa e Placebo destacaram-se a tontura, a cefaléia e a dor abdominal. Estes efeitos, provavelmente, foram relacionados ao veículo hidroalcoólico contido na tintura de jalapa ou placebo. A pirose, dor epigástrica, náuseas e sonolência, que

foram menos referidos pelos voluntários, também podem estar relacionados a este fato. Astenia e dor torácica foram menos associados ao veículo hidroalcoólico. A toxicologia pré-clínica aguda e crônica da tintura de jalapa foi avaliada por Gonçalves *et al.* (2007), o qual comprovou que o extrato hidroalcoólico da *Operculina alata* por via oral é um fitoterápico seguro, uma vez que não interferiu nos perfis bioquímicos e hematológicos dos animais utilizados (ratas Wistar).

Nenhuma voluntária desistiu do tratamento devido aos eventos adversos, uma vez que estes foram considerados sem gravidade. As perdas de seguimento das voluntárias que aconteceram no decorrer do ensaio clínico se deram por indisponibilidade de tempo para realização do protocolo clínico. Todos os efeitos adversos ao final da fase de pós-tratamento foram considerados sem significância clínica, pois não alteraram o estado de saúde das voluntárias.



**CONSIDERAÇÕES
FINAIS**

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados obtidos, observou-se que a tintura de jalapa foi eficaz na população estudada, a qual era portadora de constipação intestinal funcional, sendo decorrente na maioria das vezes, de dieta inadequada, com baixa ingestão de fibras e água, com consumo elevado de alimentos industrializados, ausência de regularidade nos horários para realização de refeições e inibição de forma voluntária e repetida do reflexo de evacuação.

A tintura de jalapa pode ser utilizada no tratamento da constipação intestinal funcional, uma vez que as variáveis que foram adotadas no estudo para determinação da eficácia e que foram derivadas a partir das características apresentadas pela frequência de evacuações, consistência das fezes, presença de dor e esforço ao evacuar e análise subjetiva dos próprios voluntários, demonstraram diferenças estatisticamente significantes quando comparadas ao placebo.

Ressaltamos que essa eficácia foi comprovada em episódios de constipação funcional agudos, uma vez que após a suspensão do fitoterápico, se não houvesse mudanças quanto ao estilo de vida, todos os sintomas da constipação permaneceriam.

Destacamos a importância do tratamento da constipação intestinal, uma vez que esta afeta diretamente a qualidade de vida dos indivíduos portadores. Apesar da utilização frequente de fármacos, deve-se levar em consideração que estes devem ser utilizados apenas nos casos mais graves, uma vez que podem ocasionar dependência de uso, podendo ser sugerido como uma segunda opção no tratamento da constipação intestinal funcional.

Faz-se necessário, primariamente, uma mudança comportamental, com a incorporação de hábitos de vida saudáveis, como dieta adequada e direcionada para a diminuição da constipação, bem como a realização de atividade física, controle sobre a regularização dos movimentos intestinais, entre outros, e se necessário, um acompanhamento nutricional e coloproctológico para um melhor entendimento das causas da constipação intestinal.

Devido ao ensaio clínico ter duração de apenas vinte e dois dias, sendo apenas sete dias de tratamento, há limitação sobre a duração da eficácia da tintura

de jalapa por períodos prolongados, bem como se faz necessária uma análise toxicológica, do desenvolvimento de tolerabilidade e dependência em seres humanos.

Houve dificuldades para realizar comparações entre os resultados desse estudo com os obtidos por outros autores, pois não encontramos na literatura disponível ensaios clínicos com seres humanos que utilizassem a tintura de jalapa, havendo apenas a existência de alguns estudos pré-clínicos.

No que se refere à relevância desse estudo, destacamos a importância da realização desse ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, o qual comprovou a eficácia da tintura de jalapa no tratamento da constipação intestinal funcional, enfatizando o uso das plantas medicinais, as quais podem vir a ser uma atividade de importância econômica, medicinal e social quando utilizadas de forma adequada, com controle de qualidade rigoroso e eficácia comprovada.



CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

A eficácia da tintura de jalapa contendo a raiz de *Operculina alata* é superior à do placebo no tratamento dos episódios agudos da constipação intestinal funcional, caracterizando, pois, uma alternativa terapêutica importante para essa afecção.



REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

AMBROGINI JÚNIOR, O.; MISZPUTEN, S. J. Constipação intestinal crônica. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 59, n. 12, p. 133-139, dezembro. 2003.

AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION. Health implications of dietary fiber, **Journal of the American Dietetic Association**, n.102, p. 993-1000, 2002.

ANDRE, S. B.; RODRIGUEZ, T. N.; MORAES FILHO, J. P. Constipação Intestinal. **Revista Brasileira de Medicina**, n. 12, p. 53-63, dez. 2000.

ARMITAGE, P.; BERRY, G. **Statistical Methods in Medical Research**. 3. ed. Oxford: Blackwell, 1994. 620 p.

BLESER, S.; BRUNTON, S.; CARMICHAEL, B.; OLDEN, K.; RASCH, R.; STEEGE, J. Management of chronic constipation. Recommendations from a consensus panel, **Supplement to the Journal of Family Practice**, agos. 2005.

BORUM, M.L. Constipation evaluation and management. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 28, n. 3, p. 577-90, set. 2001.

BRANDÃO, A.B.M. **Laxativos e Antidiarréicos**. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; CHITTENDON, F. Farmacologia clínica. Fundamentos da terapêutica racional. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 814-823p.

BRANDÃO, M.G.L.; COSENZA, G.P.; MOREIRA, R.A.; MONTE-MOR, R.L.M. Medicinal plants and other botanic products from the Brazilian official pharmacopoeia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 3, p. 408-420, jul. /set. 2006.

BRIEJER, M.R; SCHUURKES, J.A.; SARNA, S.K. Idiopathic constipation: too few stools and too little knowledge. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 20, n. 1, p.1-3, jan.1999.

CASH, B.D.; CHEY, W.D. Review article: The role of serotonergic agents in the treatment of patients with primary constipation, **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 22, p.1047-1060. 2005.

COPPINI, L.Z.; WAITZBERG, D.L.; CAMPOS, F.G. **Fibras Alimentares e Ácidos Graxos de Cadeia Curta**. In: WAITZBERG, D.L. *Nutrição oral e enteral na prática clínica*. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 79-94.

CRUZ, G.L. **Dicionário de Plantas Úteis do Brasil**. 4. ed. Rio de Janeiro: Bertrand Brasil, 1980. 104-105 p.

DAVIES, G.J.; CROWDER, M.; REID, B.; DICKERSON, J.W. Bowel function measurements of individuals with different eating patterns. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v.27, n.2, p.164-169, fev. 1986.

DROSSMAN, D.A.; CORAZZIARI, E.; TALLEY, N.J.; THOMPSON, W.G.; WHITEHEAD, W.E. Rome II: a multinational consensus document on functional gastrointestinal disorders. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v.45, n. 45, p. 1-81. 1999.

DUKAS, L.; WALTER, C.W. GIOVANNUCCI E.L. Association between physical activity, fiber intake and other lifestyle variables and constipation in a study of women. **American Journal of Gastroenterology**, v. 98, p. 1790-1796. 2003.

FRIED, M.; JOHANSON, J.F.; GWEE, K.A.; WAGNER, A., PECHER, E.; RUEEGG, P. Efficacy of tegaserod in Chronic Constipation in Men. **American Journal of Gastroenterology**, v. 102, p. 362-370. 2007.

GONÇALVES, E.S.; SILVA, E.J.R.; AGUIAR, F.J.S.; DIMECH, G.S.; WANDERLEY, A.G. Avaliação toxicológica crônica do extrato hidroalcoólico de *Operculina alata* (Ham.) Urban sobre os parâmetros bioquímicos e hematológicos em ratas Wistar. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.26, n. 3, p. 369-74, 2007.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Transporte e mistura do alimento no tubo alimentar. In: **Tratado de Fisiologia Médica**. 9 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1997, cap. 63, p. 725-734.

HEATON, K.W.; LEWIS, S.J. Stool Form Scale as a Useful Guide to Intestinal Transit Time. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 32, n. 9, p. 920-924, Set. 1997.

HIGGINS, P.D., JOHANSON, J.F. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. **American Journal of Gastroenterology**, v. 99, p. 750-759. 2004.

JARVIS, C. **Exame Físico e Avaliação de Saúde**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 138 p.

JOHANSON, J.; WALD, A.; TOUGAS, G. Effect of tegaserod in chronic constipation: A randomized, double-blind, controlled trial. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 2, p. 796-805, 2004.

KAMM, M.; MÜLLER-LISSNER, S.; TALLEY, N.J. Tegaserod for the treatment of chronic constipation: A randomized, double-blind, placebo controlled multinational study. **American Journal of Gastroenterology**, v. 100, p. 362-72, 2005.

KIENZLE-HORN, S., VIX, J.M., SCHUIJT, C., PEIL, H., JORDANS, C.C., KAMMS, M.A. Efficacy and safety of bisacodil in the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 23, p.1479-1488, 2006.

KINGMA, J.J.; ALVES FILHO, V.; SILVA, J.N.; SANTOS, H.F.T.; KINGMA, R.G. **Constipação, Fibra Alimentar e Fecaloma**. In: DANI, R.; CASTRO, L.P. (Ed.). *Gastroenterologia clínica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993, cap. 60, p. 894-951.

KINNUNEN, O.; WINBLAD, I.; KOISTINEN, P. Safety and efficacy of a bulk laxative containing senna versus lactulose in the treatment of chronic constipation in geriatric patients. **Pharmacology**, v.47, p. 253-55, 1993.

KLASCHIK, E.; NAUCK, F., OSTGATHE, C. Constipation – modern laxative therapy. **Supportive Care in Cancer**, Springer Berlin / Heidelberg. 11, n. 11, p. 679-685, nov, 2003.

LARAIA, C.B. Constipação intestinal. In: SOUZA, V.C.T (Ed). **Coloproctologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: MEDSI Editora Médica e Científica, 1999, cap. 14, p. 140-145.

LEMBO, A.; CAMILLERI, M. Current concepts: chronic constipation. **The New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 14, p. 360-1368, 2003.

LIMA, L.R., XAVIER, H.S., MEIRA, J.L., ROLIM NETO, P.J. Desenvolvimento e validação da metodologia de quantificação gravimétrica de resina glicosídica em fitoterápicos contendo *Operculina macrocarpa* L. Urban (Convolvulaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.16, n. 4, p. 562-67, 2006.

MATOS, F.J.A. **Plantas Mediciniais**: Guia de Seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no nordeste do Brasil. 3. ed. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2007, 146-148 p.

MICHELIN, D.C.; SALGADO, H.R.N. Avaliação da atividade laxante de *Operculina macrocarpa* L. Urban (Convolvulaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 14, n. 2, p.105-09, 2004.

MOTULSKY, H. **Intuitive Biostatistics**. Oxford: Oxford University Press, 1995. 386 p.

Operculina alata. Disponível em: <<http://flickr.com/photos/daves-garden/2658636768/>>. Acesso em: 27 out. 2008.

Operculina macrocarpa. Disponível em:< <http://flickr.com/photos/mariasg/549797797/>>. Acesso em: 27 out. 2008.

PASRICHA, P.J. Tratamento dos distúrbios da motilidade intestinal e do fluxo da água; antieméticos; fármacos usados nas doenças biliares e pancreáticas. In: BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. (Ed.). **Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2006, cap. 36, p. 883-906.

PASSMORE, A.P.; WILSON-DAVIES, K.; STOKER, C. Chronic constipation in long stay elderly patients: A comparison of lactulose and a senna-fibre combination. **British Medical Journal**, v.307, p.769-71, 1993.

PÉREZ-AMADOR, M.C.; GARCÍA-ARGÁEZ, A.; CONTRERAS, C.; HERRERA, J.; RÍOS, M. Resins of four species of Convolvulaceae and their allelopathic potencial. **International Journal of Experimental Botany**, v. 62, n.1/2, p. 195-198, 1998.

RANG, H.P; RITTER, J.M; DALE, M.M.; MOORE, P.K. O trato gastrintestinal. **Farmacologia**. 5. ed. São Paulo: Elsevier, 2004. 419-433 p.

RODRIGUEZ, T.N.; ROCHA, E.C.V.; ZANANDRÉA, E.F. Síndrome da obstipação intestinal. **Revista Brasileira de Medicina**, v.61, n. 4, p. 174-180, 2004.

SANTOS JÚNIOR, J.C.M. Laxantes e purgativos: o paciente e a constipação intestinal. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v.23, n. 2, p.130-134, jun. 2003.

SCHAEFER, D.C.; CHESKIN, L.J. Constipacion in the elderly. **American Family Physician**, v. 58, n. 4, p. 907-914, 1998.

SCHILLER, L.R. Review article: the therapy of constipation. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Texas, v. 15, n. 6, p. 749-763, jun.2001.

SMELTZER, S.C.; BARE, B.G. Histórico das funções digestivas e gastrointestinal. In: BRUNNER & SUDDARTH. **Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. v. 2. 883-843 p.

SNAPE, W.R. Effect of eating and gastrointestinal hormones on human colonic myoelectrical and motor activity. **Gastroenterology**, v. 75, n. 3, p. 373-8, 1978.

SOARES, E.C. *et al.* Como diagnosticar e tratar constipação intestinal. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 48, p. 29-3, 1991.

SWEENEY, M.A. Constipation. Diagnosis and treatment. **Home Care Provider**. v. 2, n. 5, p. 251-5, 1997.

SYKES, N. P. Methods for clinical research in constipation. In: MAX B.M., LYNN J. (eds). **Symptom Research: Methods and opportunities**. Disponível em: <http://symptomreserch.nih.gov/chapter_3/ensauthorbio.htm>. Acesso em: 25 de jun. 2007.

TESK, M.; TRENTINI, A.M.M. **Compêndio de Fitoterapia**. 3. Ed. Paraná: Herbarium, 1997, 190-191p.

TRAMONTE, S.M.; BRAND, M.B.; MULROW, C.D.; AMATO, M.G.; O'KEEFE, M.E.; RAMIREZ G. The treatment of chronic constipation in adults. A systematic review. **Journal of General Internal Medicine**, v. 12, n. 1, p.15-24, jan.1997.

YOUNG, G.P.; HU, Y.; LE LEU, R.K.; NYSCOHUS, L. Review: Dietary fibre and colorectal câncer: A model enviroment – gene interactions. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 49, p. 571-584, 2005.

YUNES, R.A.; CALIXTO, J.B. **Plantas Medicinais Sob a Ótica da Química Medicinal Moderna**. Santa Catarina: Argos Editora Universitária, 2001, 301p.



APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA TINTURA DE JALAPA NO TRATAMENTO DA CONSTIPAÇÃO INTESTINAL FUNCIONAL

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Eu, _____, ____ anos, e RG nº _____, declaro que é de livre e espontânea vontade que estou participando como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, de responsabilidade dos médicos Maria Elisabete Amaral de Moraes, Manoel Odorico de Moraes, Fernando Antônio Frota Bezerra, Célia Regina Amaral Uchoa, Francisco Vagnaldo Fachine Jamacaru; da farmacêutica Aline Kércia Alves Soares e das enfermeiras Gilmara Holanda da Cunha, Ismenia Osório Leite e Luciana Kelly Ximenes dos Santos, da Unidade de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Estou ciente que:

NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

O objetivo da pesquisa é verificar a eficácia terapêutica (eficácia no tratamento da constipação) da Tintura de Jalapa Sobral® (Laboratório Industrial Farmacêutico Sobral). Este medicamento é um fitoterápico que contém a tintura da planta Jalapa.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES

Antes de sua participação no estudo você será esclarecido das condições nas quais será desenvolvida a pesquisa clínica.

Após esta etapa, você será submetido a uma consulta médica e exame físico onde um dos pesquisadores lhe fará um exame, verificando o seu pulso, sua temperatura e pressão arterial. Também será feito um exame do coração (eletrocardiograma). Será perguntado se você teve ou tem alguma doença, alergia a medicamentos e se você faz uso regular de algum medicamento.

Em visita ao laboratório Louis Pasteur será coletada, através de uma veia de seu antebraço, uma amostra de sangue para exames laboratoriais. Os exames laboratoriais incluem o exame de sangue, como hemograma completo (hemoglobina, hematócrito, contagem diferencial de leucócitos, contagem de glóbulos vermelhos e plaquetas), bioquímica sanguínea (transaminases, creatinina, glicemia, sódio e potássio, fosfatase alcalina, gama GT, bilirrubina) e sumário de urina. Se você for do sexo feminino, em idade possível de engravidar, será aproveitada essa coleta de sangue para fazer um exame que possa constatar gravidez (beta HCG).

Após a sua inclusão no estudo e assinatura do termo de consentimento você receberá um diário que deverá ser preenchido diariamente até o seu próximo retorno a UNIFAC (uma semana), onde você irá relatar o uso de alguma eventual medicação e características de suas evacuações. Durante esse período, você não poderá usar nenhum laxante ou chás com finalidade laxativa.

Após a avaliação inicial o médico vai decidir se você poderá ou não participar do estudo.

Para que possamos avaliar se este medicamento é realmente eficaz, necessitamos fazer um sorteio. Se você for sorteado no grupo JALAPA você receberá o medicamento contendo a tintura de Jalapa. Se você for sorteado para o PLACEBO você receberá o fitoterápico, mas sem conter a Jalapa, este medicamento é conhecido como placebo, pois não tem eficácia terapêutica. Se participar do GRUPO PLACEBO, ao final do estudo receberá o medicamento que tem a Tintura de Jalapa, utilizado para constipação.

O período de tratamento é de sete dias, para os grupos JALAPA ou PLACEBO. Você deverá comparecer por cinco dias na Unidade de Farmacologia Clínica para administração do fitoterápico, e por dois dias, você realizará a auto-administração em seu domicílio. Um dia após o último dia de tratamento, você deverá retornar a Unidade de Farmacologia Clínica para nova avaliação de saúde e posterior coleta de uma amostra de sangue para realização de novos exames laboratoriais. Você receberá um novo diário para um pós-estudo de sete dias e retornará a UNIFAC para observação dos exames realizados anteriormente e receberá alta do estudo.

RESPONSABILIDADES

É condição indispensável, para participação no ensaio clínico, que você siga o protocolo. Algumas regras deverão ser seguidas para sua participação no estudo:

- Você não pode ser dependente de drogas ou álcool;
- Você não pode ter doado sangue ou plasma dentro dos três meses que antecedem o estudo;
- Você não pode ingerir nenhum tipo de bebida alcoólica durante o período das administrações subseqüentes do medicamento.

É ainda de sua responsabilidade em relação a sua participação no ensaio clínico:

- Comparecer na data e horários informados;
- Tomar toda a medicação prevista;
- Retornar à Unidade de Farmacologia Clínica na data, horário e local combinados, para realização da consulta e exames de alta (pós-estudo).

Aos voluntários do sexo feminino é condição indispensável para participação no ensaio clínico que não estejam grávidas, comprovado por exame de gravidez (Beta HCG). Não é permitida a participação se vier a ficar grávida após o

exame, se estiver amamentando, ou se estiver pretendendo engravidar durante o prazo de duração do estudo. Caso, mesmo tendo considerado estas precauções, se houver suspeita que engravidou durante a participação no estudo, deverá comunicar imediatamente o fato à equipe e deverá interromper sua participação.

BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES

A participação neste estudo tem objetivo de submetê-lo a um tratamento com laxante para tratar seu problema de constipação. Durante todo esse período você fará todo o acompanhamento médico e laboratorial da sua doença sem nenhum ônus. O medicamento será administrado e entregue gratuitamente. Se você recebeu o medicamento placebo, no final do estudo você receberá a medicação contendo tintura de jalapa.

Durante o período de sua participação no Estudo você terá custeado suas despesas de deslocamento da residência ou trabalho até a Unidade de Farmacologia Clínica para avaliação médica e realização dos exames laboratoriais.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

Para você realizar os exames de sangue será necessário puncionar (furar com uma agulha esterilizada) uma veia do seu antebraço e isto, às vezes pode provocar algum grau de dor e também algum tipo de hematoma (mancha roxa) no local, mas de leve intensidade, que desaparece depois de alguns dias naturalmente.

O uso de da Tintura de Jalapa pode ocasionalmente causar reações como diarreia, dor na barriga e vômitos. Lembramos que qualquer medicamento pode às vezes determinar o aparecimento de reações imprevisíveis.

INTERCORRÊNCIAS (efeitos indesejáveis)

Se você sofrer algum malefício em decorrência direta de sua participação no estudo, você receberá tratamento nesta Instituição, sem qualquer custo. Caso seja necessário tratamento especializado, os custos serão de responsabilidade do Laboratório Sobral.

Qualquer efeito indesejável deve ser comunicado o mais rápido possível aos pesquisadores responsáveis. Você pode comparecer a Unidade de Farmacologia Clínica ou entrar em contato por telefone, utilizando os números indicados no final deste Termo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação é voluntária e você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento que desejar. Neste caso, você deve informar imediatamente sua decisão ao pesquisador ou a um membro de sua equipe, sem necessidade de qualquer explicação e sem que isto venha interferir no seu atendimento desta Instituição.

Independente de seu desejo e consentimento, sua participação no ensaio clínico poderá ser interrompida, em função:

- Da ocorrência de eventos adversos;
- Da ocorrência de qualquer doença que, a critério médico, prejudique a continuação de sua participação no estudo;
- Do não cumprimento das normas estabelecidas;
- De qualquer outro motivo que, a critério dos pesquisadores, seja do interesse de seu próprio bem estar ou dos demais participantes;
- Da suspensão do estudo como um todo.

A Unidade de Farmacologia Clínica o manterá informado, em tempo oportuno, sempre que houver alguma informação adicional que possa influenciar seu desejo de continuar participando no estudo e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao progresso da pesquisa, conforme sua solicitação.

DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Os registros que possam identificar sua identidade serão mantidos em sigilo, a não ser que haja obrigação legal de divulgação. A Unidade de Farmacologia Clínica não lhe identificará por ocasião da publicação dos resultados obtidos. Contudo o(s) monitor(es) do estudo, pesquisadores, auditor(es), membros do Comitê de Ética em Pesquisa Clínica, ou autoridades do(s) órgão(s) regulamentador(es) envolvido(s) terão direito de ter acesso aos registros originais de dados clínicos de sua pessoa, coletados durante a pesquisa, na extensão em que for permitido pela Lei e regulamentações aplicáveis, com o propósito de verificar os procedimentos e dados do ensaio, sem no entanto violar a condição de que tais informações são confidenciais. Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você está também autorizando tal acesso, mesmo se você se retirar do Estudo.

CONTATOS E PERGUNTAS

Caso surja alguma intercorrência, deverá procurar a Unidade de Farmacologia Clínica (Fone 3366.8250) e solicitar que a mesma faça contato com os pesquisadores responsáveis pelo ensaio clínico ou então diretamente com os mesmos nos telefones indicados no final deste Termo de Consentimento.

Poderá também entrar fazer contato com a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisas da Universidade Federal do Ceará (fone: 3366. 8338) para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico.

Só assine este termo se você tiver a certeza de que recebeu todos os esclarecimentos e informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre a sua participação neste estudo.

ASSINATURAS

Ao assinar este Termo de Consentimento eu também estou certificando que toda a informação que eu prestei, incluindo minha avaliação clínica, é verdadeira e correta até onde é de meu conhecimento, e declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento.

Ao assinar este Termo de Consentimento estou autorizando o acesso às minhas informações de saúde aos membros da equipe de pesquisadores, monitores, auditores, membros do Comitê de Ética em Pesquisa e membros de órgãos regulamentares envolvidos, nas condições estabelecidas descritas nos itens acima.

Ao assinar este Termo de Consentimento eu não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter ao participar deste Estudo.

Eu, por fim, declaro que li cuidadosamente todo este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após, tive nova oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo o também sobre o Estudo e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar livre e espontaneamente decidindo participar do estudo.

Fortaleza, ___/___/___.

NOME DO VOLUNTÁRIO	DATA	Assinatura do voluntário
PESSOA QUE ESTÁ OBTENDO O TERMO DE CONSENTIMENTO	DATA	Assinatura

Telefones Para Contato

Dra. Maria Elisabete Amaral De Moraes	(85) 3223-2600
Dr. Manoel Odorico De Moraes	(85) 3366-8201
Dr. Fernando Antônio Frota Bezerra	(85) 3366-8250
Enfa. Ismênia Osório Leite	(85) 3366-8250
Enfa. Gilmara Holanda da Cunha	(85) 3366-8250
Enfa. Luciana Kelly Ximenes dos Santos	(85) 3366-8250

APÊNDICE B

DIÁRIO DO VOLUNTÁRIO

APÊNDICE B – DIÁRIO DO VOLUNTÁRIO

DIÁRIO DO VOLUNTÁRIO														
Nº do voluntário:		Período do estudo:								Iniciais:				
Data	Nº de evacuações por dia	Consistência das fezes 1= pelotas separadas e duras 2= Formato tubular, duras 3= Formato tubular, com rachaduras na superfície. 4= Formato tubular, amolecidas e lisas 5= Glóbulos macios, bordas definidas 6= Fezes pastosas 7= Líquidas							Dor Durante as evacuações 0=Ausente 1=presente		Esforço Durante as Evacuações 0=Ausente 1=presente		Flatulência 0=Ausente 1=presente	
/ /		1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1	0	1
/ /		1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1	0	1
/ /		1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1	0	1
/ /		1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1	0	1
/ /		1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1	0	1
/ /		1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1	0	1
/ /		1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1	0	1

APÊNDICE C

MEDICAÇÕES COM USO REGULAR PROIBIDO

APÊNDICE C – Medicamentos com uso regular proibido

MEDICAÇÕES COM USO REGULAR PROIBIDO	
MEDICAMENTO	DETALHES
PROIBIDOS DURANTE TODO O ESTUDO	
Anticolinérgicos/antiespasmódicos para doença intestinal	Diclomina, hiosciamina, brometo de clidinium (antiespasmódico), clordiazepóxido (Librax®), brometo de pinaverium (Dicetal®), trimebutina (Debridat®, Trimebutin®), óleo de hortelã.
Antagonistas 5-HT ₃	P. ex., alosetron
Analgésicos opióides/narcóticos	O uso eventual de analgésicos que contêm codeína não será permitido mesmo para indicações não gastrintestinais.
USO EVENTUAL PERMITIDO, SE NECESSÁRIO, MAS NÃO DURANTE O PERÍODO DE SELEÇÃO	
Antidiarréicos	No caso de diarreia grave, o uso de loperamida (Imodium®) é permitido durante o estudo. Entretanto, se for utilizada durante o período de Seleção, o paciente deve ser excluído.
USO EVENTUAL PERMITIDO MESMO DURANTE O PERÍODO DE SELEÇÃO	
Laxantes, incluindo amolecedores de fezes	Devem ser utilizados apenas como 'medicamento de resgate', se a constipação persistir.

APÊNDICE D

FORMULÁRIO DE RELATO DE CASO (CRF)

APÊNDICE D – Formulário de relato de caso (CRF)



Unidade de Farmacologia Clínica
Eficácia da Tintura de Jalapa no Tratamento da
Constipação Intestinal Funcional
Formulário de Relato de Caso (CRF)

Código do Voluntário

Número do Voluntário

DADOS DO VOLUNTÁRIO			
Nome:			
Nascimento:	Data: _____	Idade: _____	Cidade: _____
Sexo:	<input type="checkbox"/> Masculino		<input type="checkbox"/> Feminino
Grau de Instrução:			
Raça:	<u>C</u> aucasóide C <input type="checkbox"/>	<u>M</u> ulata M <input type="checkbox"/>	<u>N</u> egra N <input type="checkbox"/>
	<u>A</u> marela A <input type="checkbox"/>	<u>O</u> utra O <input type="checkbox"/>	
Ocupação:			
Estado Civil:	<input type="checkbox"/> Solteiro (a)	<input type="checkbox"/> Casado (a)	<input type="checkbox"/> Viúvo (a) <input type="checkbox"/> Divorciado (a)
Filiação:	Mãe: _____		
Endereço Residencial:	Rua: _____ Bairro: _____ CEP: _____ Cidade: _____		
Telefone(s):	Residencial: _____	Celular: _____	Recados: _____
e-mail:			
RG	Nº _____	Órgão Emissor: _____	Data Emissão: _____
CPF	Nº _____		
Data abertura prontuário: ____/____/____			

*O nome e o N° Protocolo, N° e código do Voluntário são preenchidos quando da inclusão do voluntário no estudo.

VISITA I: PRÉ-TRATAMENTO

DATA DA AVALIAÇÃO:

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os seguintes critérios devem ser satisfeitos para que o voluntário seja admitido no estudo

	Sim	Não
1. Voluntário acima de 18 anos.		
2. Capacidade e disposição de conversar satisfatoriamente com o investigador e de cumprir as exigências do estudo, incluindo o preenchimento do diário do paciente.		
3. IMC > ou igual a 19.		
4. Voluntário é capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos e com intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o protocolo, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.		

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Qualquer um dos seguintes critérios excluirá o voluntário do estudo

	Sim	Não
1. Tem hipersensibilidade conhecida aos fármacos utilizados neste protocolo ou a compostos quimicamente relacionados; história de reações adversas graves.		
2. História de uso de laxantes que, na opinião do investigador, é compatível com dependência grave de laxantes.		
3. História atual ou recente (últimos 03 meses) de abuso de drogas/medicamentos ou álcool.		
4. Foi hospitalizado por qualquer motivo nas seis semanas antecedentes ao início do estudo.		
5. Mulheres grávidas ou lactantes (CONFIRMAR APÓS BETA HCG)		
6. Uso de outros medicamentos experimentais no mês anterior ou intenção de usá-los no decorrer do estudo.		
7. Intenção de uso regular de outros medicamentos ou agentes experimentais que interfiram na motilidade e/ou na percepção gastrointestinal devem ser descartados durante o período de seleção, e a sua utilização pode resultar na exclusão do paciente.		
8. História de doença significativa e/ou insatisfatoriamente controlada no sistema cardiovascular, respiratório, renal, hepático, gastrointestinal, hematológico, neurológico, psiquiátrico ou outros, que possa comprometer a capacidade do paciente de participar do estudo até o fim.		
9. Tem qualquer condição que o investigador julga relevante para a não participação do estudo.		
10. IMC > ou igual a 30.		

VISITA I: PRÉ-TRATAMENTO

ASSINOU TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO?

() SIM

() NÃO

Pressão Arterial Sistólica/Diastólica (Após 5 min sentado)	Pulso Arterial	Altura	Peso Corporal (Roupas leves)	Índice de Massa Corporal - IMC	Temperatura (axilar)
mm/Hg	batimentos/min	m	Kg	Kg/m ²	°C

História Clínica			
Revisão de Sistemas			
Sistema / História	NÃO	SIM	Forneça os detalhes que julgar pertinentes
Alergias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alergia a fármacos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Qual (is)?
Olhos-ouvidos-nariz-garganta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Respiratório	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gastrointestinal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Geniturinário	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sistema Nervoso Central	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hematopoiético-Linfático	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Endócrino-Metabólico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dermatológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Músculo-esquelético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Estabilidade Emocional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Abuso de Álcool ou Drogas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
História Cirúrgica			
História Familiar			

Outras Informações		O profissional deve também averiguar se há suspeita de não enquadramento do paciente em função dos Critérios de Inclusão / Exclusão, assinalando o campo apropriado nas folhas onde constam estes critérios.				
Voluntárias Mulheres	Hist. Obstétrica	Gestação:	Partos:	Abortos:	Cesáreas:	DUM:
	Método Anticoncepcional		<input type="checkbox"/> ACO <input type="checkbox"/> ACIM <input type="checkbox"/> DIU <input type="checkbox"/> Outro:			
Tabagismo	<input type="checkbox"/> Fumante Qtde:			Doação de Sangue	<input type="checkbox"/> Nunca Doou	
<input type="checkbox"/> Nunca Fumou	<input type="checkbox"/> Ex-Fumante Época:				<input type="checkbox"/> Última doação:	
Café	<input type="checkbox"/> Nega Consumo Qtde. / dia :			Outras inf: (Informar p.ex., o nome do anticoncepcional).		
Chá	<input type="checkbox"/> Nega Consumo Qtde. / dia :					
Álcool	<input type="checkbox"/> Nega Consumo Qtde. / sem.:					

Exame Físico			
Item	Normal	Anormal	Forneça os detalhes que julgar pertinentes
Aparência	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pele/Mucosas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Segmento cefálico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Segmento torácico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Abdômen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gânglios Linfáticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Condição Neurológica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Extremidades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Músculo-esquelético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Comentários Adicionais:			

AVALIAÇÃO DA CONSTIPAÇÃO					
ITEM	SIM	NÃO	INTENSIDADE		
			Leve	Moderada	Grave
Desconforto ao evacuar*					
Dor ao evacuar*					
Flatulência*					
Frequência de evacuações: Menos de 03 evacuações por semana (constipação).			Considerar duas semanas para avaliar frequência de evacuações		
Esforço para evacuar					
Sensação de evacuação incompleta					

***Escala de pontuação funcional para sintomas de dor e distensão**

(nenhum)	Ausência de sintomas
(leve)	Presença de sintomas, porém são bem tolerados
(moderado)	Os sintomas interferem, mas não impedem as atividades diárias normais como trabalho e/ou sono
(grave)	Os sintomas impedem as atividades diárias normais como trabalho e/ou sono

CONSISTÊNCIA DAS FEZES	
Grumos separados e duros, como nozes.	
Formato de salsicha, mas em grumos e duras.	
Formato de salsicha ou cobra, mas com rachaduras na superfície.	
Formato de salsicha ou cobra, com consistência amolecida e superfície lisa.	
Formato arredondado, com consistência amolecida e bordas definidas.	
Pedaços fofos com bordas irregulares, fezes pastosas.	
Líquidas, sem pedaços sólidos.	

OUTRAS INFORMAÇÕES	
Fez ou vem fazendo uso de laxantes?	() SIM () NÃO
Nome:	Dose utilizada:
Frequência:	Período:
Constipação prévia decorrente de doenças neurológica, diabetes, etc.?	
Paciente submetido à cirurgia de cólon?	

PERFIL DA ALIMENTAÇÃO	
1. CAFÉ DA MANHÃ:	
2. ALMOÇO:	
. 3. JANTAR:	

COMENTÁRIOS ADICIONAIS

Médico Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

VISITA I: PRÉ-TRATAMENTO

AVALIAÇÃO DO ECG PRÉ-TRATAMENTO
--

Parâmetros		Exame realizado em:	
Intervalo PR	S	FC	bpm
Duração do QRS	S	Ritmo	
QT	S		

DIAGNÓSTICO	<input type="checkbox"/> Normal	
	<input type="checkbox"/> Anormal, sem significado clínico	
	<input type="checkbox"/> Anormal, clinicamente significativo	
ESPECIFICAÇÃO DA ANORMALIDADE		
COMENTÁRIOS ADICIONAIS		
CONCLUSÃO	<input type="checkbox"/> Apto para participar	<input type="checkbox"/> Não Apto

Pesquisador Responsável
Assinatura
Data

VISITA II: RANDOMIZAÇÃO E TRATAMENTO

SINAIS VITAIS			
Pressão Arterial (mmHg)	Pulso (ppm)	Temp (°C)	Peso (Kg)

AVALIAÇÃO DO DIÁRIO DO VOLUNTÁRIO			
N° de evacuações/ semana			
Consistência das Fezes (mais frequente – E. Bristol)		Tipo ()	
Dor durante as evacuações		() ausente () presente	
Esforço durante as evacuações		() ausente () presente	
Flatulência		() ausente () presente	
Voluntário registrou no diário o número de dias sem evacuações de no mínimo 2 dias consecutivos de constipação.			() Sim () Não

CONCLUSÃO	
Após a avaliação da história médica, exame físico, exames laboratoriais, ECG, critérios de inclusão e exclusão e do diário, o pesquisador responsável considerou o voluntário:	<input type="checkbox"/> Não Apto <input type="checkbox"/> Apto para Randomizar

RANDOMIZAÇÃO	
N° DE RANDOMIZAÇÃO	

 Responsável pela randomização

Assinatura

Data

VISITA II: RANDOMIZAÇÃO E TRATAMENTO

PERÍODO DE ADMINISTRAÇÃO					
DOSE ADMINISTRADA: 15 mL de Tintura de Jalapa					
Dia	Data	Horário	Pressão Arterial (mmHg)	Pulso (ppm)	Temperatura (axilar ° C)
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					

Comentários Adicionais:

VISITA II: RANDOMIZAÇÃO E TRATAMENTO

INSTRUÇÕES DE USO DA MEDICAÇÃO

- | | |
|---|--|
| 1. Orientou o paciente para comparecer à UNIFAC para administração da medicação e a auto-administração (horário, quantidade, como tomar)? | |
| 2. Orientou o paciente para não alterar a dose até a próxima visita? | |
| 3. Orientou ao paciente que o uso de qualquer outra medicação deve ser anotado no diário? | |
| 4. Orientou paciente que deve guardar o frasco da Tintura de Jalapa e trazer para próxima visita? | |
| 5. Orientou o paciente para RETORNAR na próxima visita trazendo o restante da Tintura de Jalapa (frasco)? | |

OUTRAS INSTRUÇÕES

- | | |
|--|--|
| 1. Entregou e esclareceu como preencher o diário e o quanto é importante para o paciente? | |
| 2. LEMBROU que o DIÁRIO deve ser entregue no dia seguinte após a última administração da droga (TRATAMENTO OCORRE DURANTE 7 DIAS)? | |
| 3. Marcou o RETORNO da próxima visita? | |

OUTRAS INSTRUÇÕES

--	--

Pesquisador Responsável pela Randomização e orientações adicionais

Assinatura

Data

VISITA III: AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO

Sinais Vitais			
Pressão Arterial (mmHg)	Pulso (ppm)	Temp (°C)	Peso (Kg)

AVALIAÇÃO DO DIÁRIO DO TRATAMENTO	
Nº de evacuações/ semana	
Consistência das Fezes (mais freqüente – E. Bristol)	Tipo ()
Dor durante as evacuações	() ausente () presente
Esforço durante as evacuações	() ausente () presente
Flatulência	() ausente () presente

EXPERIÊNCIAS ADVERSAS		
Para pesquisar a ocorrência de experiências adversas, faça a seguinte pergunta ao voluntário:		
“Você sentiu algo diferente desde a administração do medicamento?”	() Sim	() Não
<i>Em caso afirmativo, registre os resultados na página própria de Experiências Adversas do período de tratamento.</i>		

EVOLUÇÃO MÉDICA DO PERÍODO DE TRATAMENTO

Médico Responsável

Assinatura

Data

VISITA III: AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO
--

ANÁLISE SUBJETIVA APÓS TRATAMENTO	
Classificação do tratamento	Alívio dos sintomas de constipação
<input style="width: 50px; height: 50px;" type="checkbox"/>	0 = nenhuma melhora
	1 = alívio leve
	2 = alívio razoável
	3 = alívio total

PACIENTE FEZ USO MEDICAÇÃO NÃO PERMITIDA NO PERÍODO DO ESTUDO?	
() Não*	* Voluntário permanece no estudo, prossiga para página seguinte
() Sim**	**Voluntário retirado do estudo (solicitar exames laboratoriais/preencher página

INSTRUÇÕES PÓS-ESTUDO

1. O voluntário DEVOLVEU o DIÁRIO dos 7 dias de tratamento?	
2. O voluntário DEVOLVEU o frasco restante do fitoterápico?	
3. ENTREGOU o diário para os próximos 7 dias (pós-estudo) ao voluntário?	
4. LEMBROU que o voluntário deve devolver o DIÁRIO do pós-estudo na próxima visita?	
5. Colheu/ solicitou os exames laboratoriais do pós-estudo ao voluntário?	
6. Marcou o RETORNO da próxima visita?	
7. Realizou análise de eventos adversos?	

Pesquisador Responsável
Assinatura
Data

VISITA IV: PÓS-TRATAMENTO

SINAIS VITAIS			
Pressão Arterial (mmHg)	Pulso (ppm)	Temp (°C)	Peso (Kg)

AVALIAÇÃO DO DIÁRIO DO PÓS-ESTUDO	
Nº de evacuações/ semana	
Consistência das Fezes (mais freqüente – E. Bristol)	Tipo ()
Dor durante as evacuações	() ausente () presente
Esforço durante as evacuações	() ausente () presente
Flatulência	() ausente () presente

EXPERIÊNCIAS ADVERSAS		
Para pesquisar a ocorrência de experiências adversas, faça a seguinte pergunta ao voluntário:		
“Você sentiu algo diferente desde a administração do medicamento?”	() Sim	() Não
<i>Em caso afirmativo, registre os resultados na página própria de Experiências Adversas do período de pós-tratamento.</i>		

EVOLUÇÃO MÉDICA

Médico Responsável
Assinatura
Data

ANÁLISE SUBJETIVA APÓS O PÓS-TRATAMENTO	
Classificação do tratamento	Alívio dos sintomas de constipação
<input type="checkbox"/>	0 = nenhuma melhora
	1 = alívio leve
	2 = alívio razoável
	3 = alívio total

CONDUTA:	() Análise dos exames laboratoriais (LOUIS PASTEUR)
	() Recebeu o DIÁRIO DO PÓS-ESTUDO do voluntário

Pesquisador Responsável
Assinatura
Data

FORMULÁRIO DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS DO PERÍODO DE TRATAMENTO

“Você sentiu algo diferente desde o começo do tratamento?”	() Sim () Não
<i>Em caso de resposta afirmativa assinale UMA categoria mais adequada</i>	
O Voluntário foi retirado devido a esse(s) evento(s)?	() Sim () Não
<i>Em caso de resposta afirmativa preencher retirada do estudo.</i>	

**Determine as datas o mais precisamente possível*

Descrição	Data	Severidade			Atribuída ao medicamento?				Ação adotada
		Leve	Mod.	Severa	Não	Desc.	Pos.	Prov.	
1.		()	()	()	()	()	()	()	
2.		()	()	()	()	()	()	()	
3.		()	()	()	()	()	()	()	
4.		()	()	()	()	()	()	()	
5.		()	()	()	()	()	()	()	
6.		()	()	()	()	()	()	()	
7.		()	()	()	()	()	()	()	

Mod. = Moderada Sev. = Severa Pos. = Possível Desc. = desconhecida Prov. = provável

Medicação para Tratamento de Eventos Adversos	
Fez uso de algum medicamento?	() Sim () Não
<i>Em caso afirmativo, especificar abaixo detalhando posologia e data.</i>	

Nº do evento adverso	Droga administrada (nome genérico ou comercial)	Via (oral, IV, IM)	Dosagem (mg/dose, nº doses/dia)	Total dose administrada (mg)

Pesquisador responsável pela pesquisa de eventos adversos Assinatura Data

FORMULÁRIO DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS DO PÓS-TRATAMENTO	
“Você sentiu algo diferente desde o começo do tratamento?”	() Sim () Não
<i>Em caso de resposta afirmativa assinale UMA categoria mais adequada</i>	
O Voluntário foi retirado devido a esse(s) evento(s)?	() Sim () Não
<i>Em caso de resposta afirmativa preencher retirada do estudo.</i>	

**Determine as datas o mais precisamente possível*

Descrição	Data	Severidade			Atribuída ao medicamento?				Ação adotada
		Leve	Mod	Severa	Não	Desc	Pos	Prov	
1.		()	()	()	()	()	()	()	
2.		()	()	()	()	()	()	()	
3		()	()	()	()	()	()	()	
4		()	()	()	()	()	()	()	
5		()	()	()	()	()	()	()	
6		()	()	()	()	()	()	()	
7		()	()	()	()	()	()	()	

Mod. = Moderada Sev. = Severa Pos. = Possível Desc. = desconhecida Prov. = provável

Medicação para Tratamento de Eventos Adversos	
Fez uso de algum medicamento?	() Sim () Não
<i>Em caso afirmativo, especificar abaixo detalhando posologia e data.</i>	

Nº do evento adverso	Droga administrada (nome genérico ou comercial)	Via (oral, IV, IM)	Dosagem (mg/dose, nº doses/dia)	Total dose administrada (mg)

Pesquisador responsável pela pesquisa de eventos adverso Assinatura Data

DEFINIÇÃO DE EXPERIÊNCIA ADVERSA

INTENSIDADE (Máxima)

<i>Leve</i>	Experiência adversa facilmente tolerada
<i>Moderada</i>	Experiência adversa desagradável o bastante para interferir nas atividades cotidianas
<i>Séria</i>	Experiência adversa que impossibilita a realização das atividades cotidianas normais.

RELACIONAMENTO SUPOSTO COM A MEDICAÇÃO

<i>Não</i>	A experiência adversa definitivamente não está relacionada à droga em teste.
<i>Desconhecido</i>	Há outras causas desconhecidas e não há suspeitas de que a droga seja a causa.
<i>Possivelmente (Suposto)</i>	Não foi demonstrado um relacionamento de causa e efeito direto entre a droga e a experiência adversa, porém, há uma possibilidade razoável de que a droga esteja envolvida.
<i>Provável</i>	Há provavelmente um relacionamento direto de causa e efeito entre a experiência e a droga em estudo.

EXPERIÊNCIA ADVERSA SÉRIA

(Especifique as razões para que a experiência adversa seja considerada séria inserindo no Formulário de Experiências Adversas, segundo a necessidade, um ou mais códigos numéricos)

Uma experiência adversa séria é qualquer experiência:

1. a qual é fatal
2. a qual põe a vida em risco
3. a qual debilita/incapacita
4. a qual resulta em hospitalização
5. a qual prolonga a permanência no hospital
6. a qual está associada a uma anormalidade congênita
7. a qual está associada a uma Overdose
8. a qual o pesquisador interpreta como séria ou que sugere um risco, contra-indicação, efeito colateral ou precaução significativa(o) que possa estar associada(o) ao uso da droga e que deve ser relatada como

Caso ocorra uma experiência adversa séria, entre em contato com o responsável do estudo.

RETIRADA DO ESTUDO	
O Voluntário foi retirado do Estudo?	() Sim () Não
<i>Em caso de resposta afirmativa, responda abaixo “MOTIVOS DA RETIRADA DO ESTUDO”</i>	
<i>Em caso negativo, complete o formulário de Conclusão do Estudo ao final do Formulário.</i>	

MOTIVOS DA RETIRADA DO ESTUDO	
()	Eventos adversos (complete a seção de Eventos Adversos)
()	Desvio do Protocolo (incluindo não obediência)
()	Perda de Acompanhamento
()	Encerrado pelo Responsável
()	Intercorrências médicas com ou sem hospitalização entres as visitas agendadas
()	Outros (forneça detalhes)

Comentários Adicionais:

Pesquisador Responsável
Assinatura
Data

FORMULÁRIO DE CONCLUSÃO DO ESTUDO**O Voluntário concluiu o estudo conforme o planejado?** **Sim** **Não****COMENTÁRIOS ADICIONAIS**

AUTENTICAÇÃO

Declaro que todos os dados contidos neste protocolo são acurados, completos, verdadeiros e que todos os dados correspondem aos obtidos durante o estudo.

Investigador Principal**Assinatura****Data**

APÊNDICE E

LISTA DE RANDOMIZAÇÃO

APÊNDICE E - Lista de Randomização

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA TINTURA DE JALAPA NO
TRATAMENTO DA CONSTIPAÇÃO INTESTINAL FUNCIONAL**

Número do Voluntário	Código do Voluntário Primeira e última iniciais/ Data de Nascimento	Randomização	Conclusão do Ensaio Clínico
01	AN201255	Placebo	Não
02	ES270966	Teste	Sim
03	PP110777	Placebo	Sim
04	EP090856	Teste	Sim
05	MS031252	Placebo	Sim
06	FC071179	Teste	Sim
07	EL180968	Teste	Sim
08	PN311081	Teste	Sim
09	ZF241268	Placebo	Sim
10	AS161271	Teste	Sim
11	MO250751	Teste	Sim
12	MG070466	Placebo	Sim
13	MT270952	Teste	Sim
14	ML221086	Teste	Sim
15	ES240173	Placebo	Sim
16	FR050585	Placebo	Sim
17	MV140863	Placebo	Sim
18	IS161277	Teste	Sim
19	CS291185	Teste	Sim
20	AP150974	Placebo	Sim
21	FM291072	Placebo	Sim
22	MS151274	Placebo	Sim
23	RL071287	Teste	Sim
24	VP270986	Teste	Sim
25	MN140259	Placebo	Sim
26	MA120982	Teste	Sim
27	MC161267	Teste	Não
28	LL050463	Placebo	Sim
29	MB240371	Placebo	Sim
30	DS210374	Placebo	Sim
31	MA270645	Teste	Sim
32	HL261272	Placebo	Sim
33	AS110763	Placebo	Sim
34	MF150864	Placebo	Sim
35	AM100278	Teste	Sim
36	MS050662	Teste	Sim
37	TG100583	Placebo	Sim
38	MP020375	Teste	Sim

39	MR171055	Placebo	Sim
40	KS250786	Teste	Sim
41	BS130960	Placebo	Sim
42	LR091184	Teste	Sim
43	MD150166	Placebo	Sim
44	ML081175	Teste	Sim
45	MS240768	Teste	Sim
46	AL140378	Placebo	Sim
47	MM040163	Placebo	Não
48	CC200677	Placebo	Sim
49	IS080872	Teste	Sim
50	ML100172	Teste	Sim
51	MA280148	Placebo	Sim
52	MS210167	Placebo	Não
53	JA291182	Teste	Sim
54	RS150465	Teste	Sim
55	BA250188	Teste	Sim
56	GS100983	Teste	Sim
57	MP061288	Placebo	Sim
58	KM071079	Teste	Sim
59	TN030582	Teste	Sim
60	MR240366	Placebo	Sim
61	MA171262	Teste	Sim
62	AS300780	Teste	Sim
63	ZP310373	Teste	Sim
64	JO070965	Teste	Sim
65	MR031059	Placebo	Sim
66	JH250271	Placebo	Não
67	MB200671	Placebo	Sim
68	FS170661	Placebo	Não
69	EA260980	Placebo	Sim
70	KO210583	Placebo	Sim
71	MS010572	Placebo	Sim
72	MM150859	Teste	Sim
73	LO130576	Placebo	Sim
74	FS190574	Placebo	Sim
75	MM091067	Teste	Não
76	LJ180468	Placebo	Sim
77	LL220559	Placebo	Sim
78	JR150988	Teste	Sim
79	AF080361	Placebo	Sim
80	RS301266	Teste	Sim
81	SO010788	Teste	Sim
82	EM030690	Placebo	Sim
83	HL130866	Placebo	Sim

APÊNDICE F

**INFORMATIVO PARA RECRUTAMENTO DE
VOLUNTÁRIOS DO ENSAIO CLÍNICO DE
AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA
TINTURA DE JALAPA NO TRATAMENTO DA
CONSTIPAÇÃO INTESTINAL FUNCIONAL**

VOCÊ SOFRE DE PRISÃO DE VENTRE (CONSTIPAÇÃO INTESTINAL)?



Procure a Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC).

**Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127.
Bairro: Rodolfo Teófilo**

**Fone: 3366-8250
Falar com Gilmara Holanda ou Luciana Kelly**



ANEXOS

ANEXO A

ESCALA DE CONSISTÊNCIA DAS FEZES (Escala de Bristol)

**ANEXO A - Escala de consistência das fezes (Escala de Bristol)
(HEATON & LEWIS, 1997)**



ANEXO B

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 872/07

Fortaleza, 14 de setembro de 2007

Protocolo COMEPE nº 221/ 07

Pesquisador responsável: Maria Elisabete Amaral de Moraes

Deptº./Serviço: Unidade de Farmacologia Clínica/ UFC

Título do Projeto: "Avaliação da Eficácia Terapêutica da Tintura de Jalapa no Tratamento da Constipação Intestinal Funcional"

Levamos ao conhecimento de V.S^a. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 e complementares, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 13 de setembro de 2007.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório final do referido projeto.

Atenciosamente,

Dra. Mirian Parente Monteiro
Coordenadora Adjunta do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/UFC