



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

Aline Kércia Alves Soares

Avaliação de segurança e eficácia terapêutica da associação de *Cassia fistula* L, *Cassia angustifólia* Vahl, *Tamarindus indica* L, *Coriandrum sativum* L e *Glycyrrhiza glabra* L em pacientes com constipação intestinal

Fortaleza

2008

ALINE KÉRCIA ALVES SOARES

Avaliação de segurança e eficácia terapêutica da associação de *Cassia fistula* L, *Cassia angustifolia* Vahl, *Tamarindus indica* L, *Coriandrum sativum* L e *Glycyrrhiza glabra* L em pacientes com constipação intestinal

Tese submetida à coordenação do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Farmacologia

Orientadora: Prof. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

FORTALEZA

2008

S652a Soares, Aline Kércia Alves

Avaliação de segurança e eficácia terapêutica da associação de *Cassia fistula* L, *Cassia angustifolia* Vahl, *Tamarindus indica* L, *Coriandrum sativum* L e *Glycyrrhiza glabra* L em pacientes com constipação intestinal/ Aline Kércia Alves Soares. – Fortaleza, 2008.

183 f. : il.

Orientadora: Prof. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes
Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Ceará.
Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.

1. Constipação Intestinal 2. Toxicologia 3. Ensaio Clínicos como Assunto 4. Laxantes 5. Senna (Planta) 6. *Tamarindus* I. Moraes, Maria Elisabete Amaral de (orient.).
II. Título.

CDD 616.3428

ALINE KÉRCIA ALVES SOARES

Avaliação de segurança e eficácia terapêutica da associação de *Cassia fistula* L, *Cassia angustifolia* Vahl, *Tamarindus indica* L, *Coriandrum sativum* L e *Glycyrrhiza glabra* L em pacientes com constipação intestinal

Tese submetida à coordenação do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Farmacologia

Data de Aprovação: 21/ 11/2008

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho

Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof^a. Dra Gilmara Silva de Melo Santana

Universidade de Fortaleza - UNIFOR

Prof^a. Dra Maria Bernadete de Sousa Maia

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dr. Marçal de Queiroz Paulo

Universidade Federal do Paraíba – UFPB

Dedico esse trabalho aos meus pais que sempre acreditaram no meu potencial e apoiaram todas as minhas escolhas.

AGRADECIMENTOS

Aos **Meus Pais, Lúcia e Lisboa** por não medirem esforços para realizar todos os meus sonhos, sempre acreditando e apoiando nas minhas escolhas.

Ao meu namorado, **Moacir Weyne Neto**, pelo carinho, apoio e companhia em todas as minhas conquistas dos últimos dez anos.

Aos queridos professores e amigos da Unidade de Farmacologia Clínica, os **Profs. Dr^a. Maria Elisabete Amaral de Moraes, Dr. Manoel Odorico de Moraes, Dr. Fernando A. Frota Bezerra**, pela acolhida, por dividirem comigo seus conhecimentos e a paixão pela tão sonhada farmacologia clínica.

Ao **Dr.Vagnaldo Fecinni** pela orientação e valiosa ajuda na análise estatística, a **Dra Jonáina Costa** e pelo auxílio na revisão desse trabalho e **Dra Célia Regina Amaral** pela indescritível ajuda na captação e acompanhamento dos pacientes e voluntários do estudo.

Aos **Professores do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará** pelo grande amor ao ensino e à pesquisa que despertaram em mim a paixão pela farmacologia desde minhas aulas ainda na graduação.

Aos **amigos graduandos e pós-graduandos da Unidade de Farmacologia Clínica**, pela colaboração na realização desse trabalho ou simplesmente por me ouvirem e compartilhar comigo os sonhos e angústias de nossas vidas acadêmicas durante nossos intermináveis almoços.

Aos **funcionários da Unidade de Farmacologia Clínica**, pelo acolhimento e presteza nos momentos mais amenos ou adversos. Em especial a **Maria Teresa** por sempre estar disponível e colaborar nas nossas atividades.

A minhas alunas **Lília e Marcela** alunas do curso de ciências da nutrição da UNIFOR que durante um ano colaboraram e enriqueceram esse trabalho com a sua visão particular sobre a análise da dieta dos voluntários.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**, ao **Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq)** e ao **Instituto Claude Bernard (InCB)** pelo apoio financeiro.

“Há quem diga que todas as noites são de sonhos.
Mas há também quem garanta que nem todas, só
as de verão. Mas no fundo isso não tem muita
importância. O que interessa mesmo não são as
noites em si, são os sonhos. Sonhos que o homem
sonha sempre. Em todos os lugares, em todas as
épocas do ano, dormindo ou acordado.”
(Shakespeare)

RESUMO

Constipação é um problema clínico comum que compreende uma constelação de sintomas como excessivo esforço, fezes duras, sensação de evacuação incompleta, uso de manobras digitais, ou defecação infreqüente. Seu tratamento emprega medicamentos que aumentem a freqüência e facilitem as evacuações, bem como mudanças nos hábitos de vida. O objetivo desse estudo foi avaliar segurança, eficácia terapêutica e validar um método analítico para a geléia Tamarine®, um fitoterápico largamente utilizado como laxante, em pacientes com constipação intestinal funcional. Foi realizado o perfil cromatográfico da geléia Tamarine® para confirmação dos seus constituintes e análise de estabilidade empregando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), onde seus principais constituintes foram identificados através dos tempos de retenção característicos. A análise de estabilidade da formulação foi executada comparando os cromatogramas de lotes recém-fabricados com lotes após 2 anos de fabricação. O método desenvolvido comprovou a qualidade das amostras testadas e sua estabilidade após 2 anos de armazenamento. O estudo de toxicologia clínica foi do tipo aberto, realizado em 24 voluntários saudáveis de ambos os sexos que receberam diariamente a administração de 5g da geléia Tamarine® por 28 dias consecutivos. Os voluntários foram avaliados antes, durante e ao final do período de administração através de história médica, exame físicos e laboratoriais. A formulação foi bem tolerada e foram observados efeitos adversos como cólicas (83,3%), aumento de evacuações (58,3%), diarreia (20,8%), flatulência e náuseas (12,5%). Os parâmetros hematológicos, metabólicos, função renal e hepática sofreram variações pontuais ao longo do estudo, entretanto, consideradas sem significado clínico. O estudo de eficácia terapêutica foi do tipo controlado, paralelo, aberto e randomizado empregando 124 voluntários com constipação intestinal funcional, selecionados de acordo com os critérios de Roma II e distribuídos aleatoriamente entre os grupos de tratamento com a geléia Tamarine® (TAM) ou Metamucil® (MET). Os pacientes em tratamento eram avaliados quinzenalmente para levantamento de efeitos adversos e avaliação da eficácia feita pelo registro das evacuações diárias, consistência das fezes e pela melhora global referida pelos mesmos. A maioria dos pacientes apresentou dieta pobre em fibras e baixa ingestão de líquidos, entretanto, suas dietas não foram alteradas durante o tratamento, as orientações nutricionais foram realizadas ao final do estudo para não interferir nos resultados. O uso do TAM aumentou o número de evacuações nos pacientes após 14 e 28 dias de tratamento, quando comparado com o período inicial de seleção. No 7º, 14º, 21º e 28º dias a resposta dos pacientes que faziam seu uso foi maior do que o grupo tratado com MET ($p < 0,001$), bem como a taxa de melhora 166,7% ($p = 0,003$). A consistência das fezes também melhorou, tornando-se mais amolecidas nos dois grupos. Tratamento com TAM reduziu a consistência das fezes em todo o período de tratamento ($p < 0,001$) enquanto que o controle teve redução apenas na terceira semana ($p < 0,05$). A avaliação global dos pacientes ($p = 0,01$ e $0,0367$) e do investigador ($p = 0,0083$ e $0,0193$) realizadas no 14º e 28º dias de tratamento mostrou melhor aceitação para o grupo tratado com TAM nos dois períodos de avaliação. Nenhum sinal de toxicidade clínica ou laboratorial foi observado em todo o período de tratamento. O presente ensaio clínico conclui que a administração de 5g da geléia Tamarine® é segura e eficaz no tratamento da constipação intestinal.

Palavras-chave: Constipação Intestinal. Toxicologia. Ensaio Clínicos como Assunto. Laxantes. Senna (Planta). Tamarindus.

ABSTRACT

Constipation is a common clinical problem that comprises a constellation of symptoms that include excessive straining, hard stools, feeling of incomplete evacuation, use of digital maneuvers, or infrequent defecation. The treatment is composed by behavioral measures and a therapeutic approach. Initial intervention should include dietary measures and fiber supplements; however, if fiber supplement action is ineffective, substances that increase the fecal bolus, lubricants, osmotic agents and laxatives can be used. The aim of the present study was to establish the efficacy, safety and validate an analytical method. Tamarine® jelly, a phytotherapeutic product from Barrenne Indústria Farmacêutica Ltda. a phytomedicine used as laxative. The research project with the experimental protocol and informed consent, were submitted to and approved by the Research Ethics Committee of UFC. The chromatographic profiles of Tamarine® jelly was done for confirmation of their constituents and stability analysis using high performance liquid chromatography (HPLC). The method showed the quality of the samples tested and its stability after 2 years of storage. The toxicology clinical trial consisted of an open study with 24 healthy volunteers of both sexes, with a mean age of 26.8 ± 7.8 years, who orally received a daily dose of 5g Tamarine® for 28 uninterrupted days. The volunteers were included in the study only when considered healthy after clinical evaluation, physical examination and laboratory tests which preceded the study. The laboratory tests included: hematologic, biochemical and serologic analysis. This evaluation was repeated after the first, second, third and fourth week of treatment and at post-study. The jelly was well tolerated, however, some adverse gastrointestinal events were observed. Twenty volunteers (83.3%) reported episodes of light intestinal colic followed by hyperdefecation, five (20.8%) reported diarrhea and three (12.5%) flatulence and nausea. The clinical, electrocardiographic and laboratory tests did not show evidence of toxicity in the various organs and systems evaluated. The efficacy was evaluated in 124 constipated patients selected by Rome II criteria. The investigation was designed as a controlled, parallel and opened. After the selection period, Tamarine® (TAM) or Metamucil® (MET) was administered. Patients were provided with diary sheets to record each bowel movement and associated subjective symptoms rating stool consistency, abdominal pain and flatus. The efficacy and safety analyzed after each 14 days of treatment by the information recorded on diary and a global assessment of efficacy. Volunteers continuing with their routine activities and maintaining their normal general diets even showing a low consumption of fiber and liquids. The nutritional guidelines were implemented at the end of the study not to interfere in the results. TAM increased bowel frequency after 14 and 28 days when compared with no treatment period and on 7^o, 14^o, 21^o and 28^o days was higher the MET ($p < 0,001$). The stool consistency was changed and became softer in both groups. The alterations improved by TAM was observed in all treatment period ($p < 0,001$) and MET changed only on the third week ($p < 0,05$). The patient's global efficacy score ($p = 0,01$ e $0,0367$) and investigator's ($p = 0,0083$ e $0,0193$) realized that on 14^o and 28^o days of treatment was superior for the TAM group compared with MET. No signs of clinical or laboratory toxicity was observed throughout the treatment period. Confirming their traditional use, the administration of 5g of jelly Tamarine ® phytotherapeutic proved to be safe and effective in the treatment of constipation.

Keywords: Constipation. Toxicology. Clinical Trials as Topics. Laxatives. Senna Plant. Tamarindus.

LISTA DE FIGURAS

1.	a - Plantas que constituem o fitoterápico Tamarine®.....	46
1.	b - Plantas que constituem o fitoterápico Tamarine®.....	47
2.	Estrutura química da antraquinona.....	49
3.	Estrutura dos senosídeos A e B.....	49
4.	Formulações empregadas nos estudos de toxicologia e eficácia terapêutica da Tamarine®.....	71
5.	Representação esquemática do delineamento experimental da toxicologia da geléia Tamarine®.....	73
6.	Representação esquemática do protocolo experimental do estudo de eficácia terapêutica da geléia Tamarine® em portadores de constipação intestinal.....	86
7.	Escala de consistência das fezes.....	88
8.	Perfil cromatográfico da geléia Tamarine® (lote:09904).....	96
9.	Perfil cromatográfico da <i>Cassia angustifolia</i>	97
10.	Perfil cromatográfico da <i>Cassia fistula</i>	98
11.	Perfil cromatográfico do <i>Tamarindus indica</i>	99
12.	Expansão do Cromatograma de Tamarine Geléia Lote 12904.....	100
13.	Comparação do índice de massa corpórea (IMC) antes e após os 28 dias de tratameno com a geléia Tamarine® sem alterações significativas (Wilcoxon, $p>0,05$).....	103
14.	Eventos adversos descritos pelos voluntários saudáveis em tratamento com 5g/dia da geléia Tamarine® por 28 dias consecutivos.....	106
15.	Freqüência dos eventos adversos em voluntários saudáveis associados com a administração diária de 5g da geléia Tamarine® durante 28 dias consecutivos.....	107
16.	Acompanhamento dos voluntários do ensaio clínico durante o período de seleção ao término do tratamento.....	117

17. Ocorrência de náuseas entre os voluntários dos grupos Tamarine e Metamucil por ocasião da primeira e segunda avaliações. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre a proporção de voluntários que referiram náuseas nos grupos Tamarine e Metamucil em nenhum dos momentos avaliados. Valores de P referentes à primeira e segunda avaliações respectivamente iguais a 0,2045 e 0,4545..... 122
18. Ocorrência de dor abdominal entre os voluntários dos grupos Tamarine e Metamucil por ocasião da primeira e segunda avaliações. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Verificaram-se diferenças estatisticamente significantes na ocorrência de dor abdominal entre os grupos Tamarine e Metamucil tanto na primeira ($P = 0,0002$) como na segunda avaliação ($P = 0,0008$)..... 122
19. Ocorrência de flatulência entre os voluntários dos grupos Tamarine® e Metamucil® por ocasião da primeira e segunda avaliações. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes na ocorrência de flatulência nos grupos Tamarine® e Metamucil® nem na primeira tampouco na segunda avaliação, sendo os valores de P respectivamente iguais a 1,0000 e 0,5724..... 123
20. Número de evacuações por semana nos grupos de pacientes selecionados antes do início do tratamento com as formulações testadas. Comparação pelo teste de Mann Whitney evidenciando ausência de diferenças significantes entre os grupos ($p=0,6038$)..... 124
21. Comparação do número de evacuações por semana no período de tratamento em relação aos valores basais. A- Grupo tratado com a geléia Tamarine®, B- grupo tratado com Metamucil®.(***ANOVA seguido do teste de Dunn's, $p<0,001$ nos dois grupos)..... 125

22. Taxa de melhora dos pacientes entre os grupos tratados mostrando uma melhora mais significativa nos pacientes tratados com a geléia Tamarine®. Comparação pelo teste de Mann Whitney ($p=0,003$). $TM\% = (\text{n}^\circ \text{ de evac no 28dia} - \text{n}^\circ \text{ de evac no período pré tratamento}) / \text{n}^\circ \text{ de evac no período pré tratamento} * 100$ 126
23. Número máximo de dias consecutivos sem evacuações entre os grupos de tratamento com Tamarine® e Metamucil® mostrando que a utilização da geléia Tamarine reduz o período sem evacuações. Comparação pelo teste de Mann Whitney ($*p=0,0132$ e $**p=0,01$)..... 127
24. Consistência das fezes ao longo do tratamento com Metamucil® e Tamarine® em relação ao período antes do tratamento, de acordo com a Escala de Bristol. A: Tratamento com a geléia Tamarine® induziu uma redução da consistência das fezes em todo o período de tratamento ($p<0,001$). B: Redução significativa na terceira semana ($p<0,05$). ANOVA seguido do teste de Dunn's..... 130
25. Comparação da consistência das fezes ao longo do tratamento com Metamucil® e Tamarine® de acordo com a Escala de Bristol em cada semana de tratamento. A geléia Tamarine® melhorou a consistência das fezes em níveis superiores ao Metamucil em todos os períodos de tratamento. Teste de Mann Whitney ($*** p<0,0001$)..... 131
26. Análise subjetiva do investigador nas avaliações no 14º e 28º dias de tratamento com as formulações Tamarine® e Metamucil®. Melhor avaliação para o grupo tratado com Tamarine de acordo com teste de Mann Whitney nos dois períodos de avaliação ($**p=0,0083$ e $* 0,0193$)..... 133
27. Análise subjetiva do paciente nas avaliações realizadas no 14º e 28º dias de tratamento com as formulações Tamarine® e Metamucil®. Melhor avaliação para o grupo tratado com Tamarine de acordo com teste de Mann Whitney nos dois períodos de avaliação ($*p=0,01$ e $0,0367$)..... 133

28.	Quantidade de água ingerida (copos de 250 mL) por dia relatada pelos voluntários que buscaram tratamento para constipação intestinal.....	136
29.	Classificação quanto ao mecanismo de ação farmacológica dos laxantes utilizados pelos voluntários que buscaram tratamento para constipação intestinal.....	137

LISTA DE TABELAS

1.	Validação das Corridas Intradia/Interdia de Tamarine Geléia - Lote 12904.....	100
2.	Validação das Corridas Interdia de Tamarine Geléia - Lote 12904.....	101
3.	Validação das Corridas Interdia de Tamarine Geléia - Lote 12904	101
4.	Corridas Intra-lotes de Tamarine Geléia - Lote 0904 (Zero)....	101
5.	Corridas Intra-lotes de Tamarine Geléia - Lote 12404 (Zero)..	102
6.	Corridas Intra-lotes de Tamarine Geléia - Lote 12904 (Zero)..	102
7.	Corridas Intra-lotes de Tamarine Geléia - Lote 14302 (2 anos).....	102
8.	Corridas Intra-lotes de Tamarine Geléia - Lote 14402 (2 anos).....	102
9.	Corridas Intra-lotes de Tamarine® Geléia - Lote 14602 (2 anos).....	102
10.	Eventos adversos ocorridos durante o período de tratamento com a geléia Tamarine® que necessitaram de intervenção farmacológica.....	107
11.	Parâmetros hematológicos semanais (média \pm DP) de 12 voluntários do sexo masculino após uma administração diária de 5g da geléia Tamarine® 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.....	109
12.	Parâmetros hematológicos semanais (média \pm DP) de 12 voluntários do sexo feminino após uma administração diária de 5g da geléia Tamarine® durante 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.....	109

13.	Análise da função renal pela quantificação da creatinina sérica (média +DP) de 12 voluntários do sexo masculino e feminino após uma administração diária de 5g da geléia Tamarine® 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.....	110
14.	Valores semanais dos eletrólitos (média ±DP) de 12 voluntários do sexo masculino após uma administração diária de 5g da geléia Tamarine® durante 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's (*p<0,01).....	111
15.	Valores semanais dos eletrólitos (média +DP) de 12 voluntários do sexo feminino após uma administração diária de 5g da geléia Tamarine® durante 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's (**p<0,05).....	111
16.	Valores semanais de TGO, TGP, Gamma GT e Fosfatase alcalina (média ±DP) dos voluntários do sexo masculino após uma administração diária de 5g da geléia Tamarine® durante 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.....	113
17.	Valores semanais de Bilirrubina, Proteína e Albumina sérica (média +DP) de 12 voluntários do sexo masculino após uma administração diária de 5g da geléia Tamarine® durante 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.....	113
18.	Valores semanais de TGO, TGP, Gamma GT e Fosfatase alcalina (média ±DP) dos voluntários do sexo feminino após uma administração diária de 5g da geléia Tamarine® durante 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.....	114

19.	Valores semanais de Bilirrubina, Proteína e Albumina sérica (média +DP) de 12 voluntários do sexo feminino após uma administração diária de 5g da geléia Tamarine® durante 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.....	114
20.	Avaliação do metabolismo (média +DP) de 12 voluntários do sexo masculino após uma administração diária de 5g da geléia Tamarine® 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.....	115
21.	Avaliação do metabolismo (média ±DP) de 12 voluntários do sexo masculino após uma administração diária de 5g da geléia Tamarine® 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.....	115
22.	Características da amostra avaliada no estudo de eficácia terapêutica da geléia Tamarine® em pacientes com constipação intestinal.....	117
23.	Eventos adversos relatados pelos 124 pacientes durante o período de tratamento com Metamucil® ou Tamarine® conforme tabela de randomização, relacionados ou não a administração das formulações testadas.....	118
24.	Parâmetros laboratoriais antes e após os 28 dias de tratamento com a geléia Tamarine® mostrando ausência de alterações significantes pelo Teste T pareado ($p>0,05$).....	119
25.	Parâmetros laboratoriais antes e após os 28 dias de tratamento com a geléia Metamucil® mostrando ausência de alterações significantes pelo Teste T pareado ($p>0,05$).....	120
26.	Medicamentos usados para tratamentos de eventos adversos relatados durante o estudo de eficácia da geléia Tamarine® nos dois grupos de tratamento.....	121

27.	Consistência das fezes dos voluntários durante o período de tratamento com Tamarine®.....	129
28.	Consistência das fezes dos voluntários durante o período de tratamento com Metamucil®.....	129
29.	Lista dos 10 alimentos mais citados pelos pacientes com constipação intestinal avaliados na Unidade de Farmacologia Clínica.....	134
30.	Líquidos ingeridos pelos interessados em tratar sintomas da constipação intestinal no ensaio clínico realizado na Unidade de Farmacologia Clínica.....	135
31.	Laxantes utilizados pelos voluntários para alívio de sintomas da constipação intestinal antes do início do tratamento.....	137

LISTA DE QUADROS

1.	Principais medicamentos causadores de constipação intestinal.....	38
2.	Reagentes e solventes utilizados na análise cromatográfica da geléia Tamarine®.....	62
3.	Lotes analisados das cápsulas de Tamarine®	65
4.	Lotes analisados da geléia Tamarine®	65
5.	Especificações das formulações empregadas na avaliação da segurança e eficácia da geléia Tamarine®.....	71
6.	Composição do Metamucil® elaborado pela Procter & Gamble Manufacturing.....	72
7.	Composição da geléia Tamarine® elaborada pela Barrenne Indústria Farmacêutica Ltda.	72
8.	Exames realizados no processo de seleção do estudo de eficácia terapêutica da geléia Tamarine®.....	82

LISTA DE SIGLAS & ABREVIATURAS

%	Porcentagem
±	Mais ou Menos
β-HCG	Gonadotrofina Coriônica Humana Beta
<	Menor que
≤	Menor ou igual a
5-HT	5-hidroxitriptamina
a.C.	Antes de Cristo
μm	Micrometro
μL	Microlitro
γGT	Gama Glutamil Transferase
°C	Grau Celsius
A	Área relativa
ALT	Alanina Aminotransferase
ANOVA	Análise de Variância
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspartato Aminotransferase
bpm	Batimentos por minuto
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COMPEPE	Comitê de Ética em Pesquisa da UFC
CRF	Formulários para Relato de Caso
CV	Coeficiente de Variação
d.C.	Depois de Cristo
DP	Desvio Padrão
EA	Evento Adverso
ECG	Eletrocardiograma
EPIs	Equipamento de Proteção Individual
FME	Frequencia média de Evacuações
G	Gramas
g/dL	Gramas por Decilitro
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade

HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HMG-CoA	3-Hidroxi 3-metil glutaril coenzima A
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
HPLC	Cromatografia de Alta Eficiência
IMC	Índice de Massa Corpórea
kgf	Kilograma Força
L	Litro
LCAT	Lecitina colesterol aciltransferase
Ltda.	Limitada
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
mg	Miligrama
G/dL	Miligrama por Decilitro
G/kg	Miligrama por Kilograma
Min	Minuto
mL	Mililitro
mL/kg	Miligrama por Mililitro
mm	Milímetro
mm ³	Milímetro Cúbico
mmHg	Milímetro de Mercúrio
mmol/mL	Milimol por Mililitro
mmol/dL	Milimol por Decilitro
MS	Ministério da Saúde
Nº	Número
nm	Nanômetro
OMS	Organização Mundial da Saúde
pH	Potencial
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
TGO	Glutamato Oxaloacetato Transaminase
TGP	Glutamato Piruvato Transaminase
TP	Tempo de Protrombina
TPTA	Tempo Parcial de Tromboplastina Ativada
TR	Tempo de Retenção
U/L	Unidade por Litro

UFC	Universidade Federal do Ceará
UNIFAC	Unidade de Farmacologia Clínica
UV-VIS	Ultravioleta Visível
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	26
1.1	Fitoterápicos.....	27
1.1.1	Fitoterapia no Tempo e no Mundo.....	27
1.1.2	Medicamentos Fitoterápicos no Brasil.....	30
1.2	Constipação intestinal.....	33
1.2.1	Fisiopatologia.....	33
1.2.2	Definição.....	34
1.2.3	Epidemiologia.....	35
1.2.4	Classificação.....	36
1.2.4.1	Constipação Intestinal Funcional.....	36
1.2.4.2	Constipação Intestinal Orgânica.....	37
1.2.5	Diagnóstico.....	38
1.2.6	Tratamento.....	39
1.2.6.1	Orientação dietética.....	40
1.2.6.2	Exercícios Físicos.....	40
1.2.6.3	Respeito ao reflexo da evacuação.....	40
1.2.6.4	Tratamento medicamentoso.....	41
1.3	Tamarine®.....	46
1.3.1	O sene.....	48
1.3.2	Tamarindo.....	50
1.3.3	Coentro	51
1.3.4	Alcaçuz	52
1.4	Metamucil®.....	54
2	JUSTIFICATIVA.....	58
3	OBJETIVOS.....	60
3.1	Objetivo geral.....	60
3.2	Objetivos específicos.....	60
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	62
4.1	Etapa analítica.....	62
4.1.1	Reagentes.....	62
4.1.2	Condições de Análise.....	63

4.1.2.1	Condições Cromatográficas.....	63
4.1.2.2	Condições de Detecção UV/VIS.....	63
4.1.3	Preparo de Soluções.....	63
4.1.3.1	Preparo da Fase Móvel.....	63
4.1.3.2	Preparo de Solução para Dissolução de Amostras.....	64
4.1.4	Preparo de Amostras para Análises.....	64
4.1.4.1	Preparo de Amostra da cápsula de Tamarine®.....	64
4.1.4.2	Preparo de Amostra da geléia Tamarine®.....	65
4.1.4.3	Extração das Amostras com Solventes Orgânicos.....	66
4.1.4.4	Preparo de Amostra para Injeção no HPLC.....	66
4.1.4.5	Preparo de Amostras dos “Ativos” utilizados no perfil cromatográfico das cápsulas.....	66
4.1.5	Protocolo de Validação Analítica para a Geléia Tamarine®.....	67
4.1.5.1	Validação Intradia.....	67
4.1.5.2	Validação Interdia.....	67
4.1.6	Normas de Segurança.....	68
4.2	Etapa clínica: considerações gerais.....	69
4.2.1	Aspectos Éticos.....	69
4.2.2	Instalações.....	70
4.2.3	Especialidades Farmacêuticas.....	71
4.3	Toxicologia clínica da geléia Tamarine®: estudo Fase I.....	73
4.3.2	Delineamento Experimental.....	73
4.3.3	Seleção dos Voluntários.....	74
4.3.3.1	Entrada do Voluntário no Estudo	74
4.3.3.2	Critérios de Inclusão.....	75
4.3.3.3	Critérios de Exclusão.....	75
4.3.3.4	Critérios para retirada do estudo.....	76
4.3.4	Administração do Fitoterápico.....	76
4.3.5	Eventos Adversos.....	77
4.3.6	Critérios de Toxicidade.....	79
4.3.7	Estatística.....	79
4.4	Eficácia terapêutica da geléia Tamarine® em pacientes com constipação intestinal funcional.....	80

4.4.1	Amostra.....	80
4.4.2	Desenho do Estudo.....	80
4.4.3	Seleção dos Voluntários.....	81
4.4.3.1	Critérios de inclusão do voluntário.....	82
4.4.3.2	Critérios de exclusão do voluntário.....	83
4.4.3.3	Critérios de retirada do voluntário.....	83
4.4.4	Protocolo Experimental.....	84
4.4.5	Posologia do Produto sob Investigação.....	87
4.4.6	Procedimentos para Contabilização das Medicções.....	87
4.4.7	Avaliação da Eficácia do Tratamento	87
4.4.8	Restrições Durante o Estudo.....	89
4.4.8.1	Medicamentos.....	89
4.4.9	Avaliação da Segurança das Formulações Testadas.....	89
4.4.10	Alimentação e Uso de Laxantes nos Candidatos ao Ensaio Clínico para Tratamento de Constipação Intestinal.....	91
4.4.10.1	Dieta.....	91
4.4.10.2	Uso de Laxantes.....	92
4.4.11	Análise Estatística.....	92
5	RESULTADOS.....	95
5.1	Resultados da etapa analítica.....	95
5.1.1	Identificação dos constituintes nas cápsulas de Tamarine®.....	95
5.1.2	Resultados do Protocolo de Validação do Método para Análise da Geléia Tamarine®.....	100
5.1.2.1	Validação Intradia.....	100
5.1.2.2	Validação Interdia.....	101
5.1.2.3	Análise cromatográfica dos lotes da geléia Tamarine® recém produzidos e após 2anos de fabricação	101
5.2	Resultados do teste de toxicologia clínica.....	103
5.2.1	População Estudada.....	103
5.2.2	Exame Cardiológico.....	104
5.2.3	Sinais Vitais.....	104
5.2.4	Descrições de eventos adversos.....	104
5.2.5	Descrição de alterações laboratoriais.....	108

5.3	Resultados do teste de eficácia terapêutica.....	116
5.3.1	A análise dos eventos adversos.....	118
5.3.2	Avaliação da eficácia terapêutica.....	124
5.3.2.1	Número de evacuações.....	124
5.3.2.2	Consistência das fezes.....	128
5.3.2.3	Análise subjetiva do tratamento.....	132
5.4	Alimentação e uso de laxantes nos candidatos ao ensaio clínico para tratamento de constipação intestinal.....	134
6	DISCUSSÃO.....	139
7	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	151
8	CONCLUSÃO.....	153
	REFERÊNCIAS.....	155
	APÊNDICES.....	170
	ANEXOS.....	182

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa considera-se como medicamento fitoterápico aquele obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. Sua eficácia e segurança são validadas através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecno-científicas em publicações ou ensaios clínicos de eficácia terapêutica. Não é considerado medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais (BRASIL, 2004a).

O uso médico dos fitoterápicos na sua forma natural começou, quando os primeiros animais inteligentes perceberam que certos alimentos vegetais modificavam determinadas funções, como, por exemplo, atividade intestinal e até humor. As culturas humanas organizaram essas observações, e o consumo de ervas passou a ser associado a importantes tradições culturais (DENNEHY; TSOUROUNIS, 2003).

Existem muitas informações sobre o uso histórico e a eficácia de medicamentos fitoterápicos, infelizmente a qualidade dessas informações é muito variável. O compêndio mais completo de recomendações clínicas sobre o uso de fitoterápicos é o da German Commission E (CALIXTO, 2000). No Brasil, o uso de plantas com finalidades medicinais é uma prática muito difundida, seja pelo aspecto econômico, já que geralmente são produtos mais baratos que os medicamentos alopáticos, a facilidade de acesso gerado pela biodiversidade brasileira, bem como a falta de registro de eventos adversos ou a errônea crença que “se é natural, não faz mal” (MATOS, 2000).

Apesar de muitos dos fitoterápicos utilizados no nosso país se mostrarem eficazes ao longo de anos de utilização, uma boa parte dessas substâncias são isentas de estudos que comprovem sua segurança e eficácia. O registro desse tipo de medicamento no Ministério da Saúde deverá estar vinculado a comprovação científica em animais e em seres humanos de tais propriedades (NETTO *et al.*, 2006).

Dentre as inúmeras indicações terapêuticas das plantas medicinais, o uso como laxante está associado a diversas espécies vegetais viabilizando uma alternativa fácil e acessível para reduzir o desconforto causado por um sintoma tão freqüente na população, a constipação intestinal.

Constipação ou obstipação intestinal é um sintoma extremamente comum, onde as evacuações intestinais são infreqüentes e efetuadas com muita dificuldade, às vezes ressecadas, duras e eliminadas com dor. Dentre os vários tratamentos empregados, fitoterápicos tradicionais de ação laxativa como a Geléia Tamarine® produzida pela Barrenne Indústria Farmacêutica são largamente usados para alívio dos sintomas gerados pela constipação intestinal.

1.1 Fitoterápicos

1.1.1 Fitoterapia no Tempo e no Mundo

Desde os primórdios da civilização, o homem vem desenvolvendo e experimentando o tratamento de doenças através do uso de plantas. Numerosas etapas marcaram a evolução da arte de curar, porém, torna-se difícil delimitá-las com exatidão, já que a medicina esteve longamente associada a práticas mágicas, místicas e ritualísticas (PAGE *et al.*, 2004).

De acordo com Moussatché (1991), os curandeiros foram os primeiros a utilizar as plantas medicinais e observar os seus efeitos curativos. As receitas mais antigas registradas sobre o uso de plantas para fins medicinais, datam de aproximadamente 3700 anos a.C. e foram encontradas na pirâmide do faraó Queops, no Egito.

A obra Cho-Chin-Kei, atribuída ao lendário Imperador chinês Sheu-ing, o “Hipócrates chinês”, que viveu de 3737 a 2697 a.C, na sua versão final, continha 8160 prescrições médicas, preparadas a partir de 1871 substâncias, a maioria originária de plantas. Diz a lenda que o Imperador testou o efeito de muitas plantas em si próprio, e difundiu o uso do “ginseng” entre os chineses. A Farmacopéia

Chinesa é a mais rica em plantas. Os chineses acreditavam que para cada doença existia um remédio natural correspondente (MOUSSATCHÉ, 1991).

Assírios e hebreus, ao que se sabe, também cultivaram diversas plantas úteis. Os primeiros elaboravam águas aromáticas, tinturas e unguentos, enquanto os hebreus empregavam, em seus rituais religiosos e sacrifícios, plantas como a mirra, o incenso e outras (LYONS, 1987). Markapal-Iddina II, da Babilônia (772 - 710 a.C.), construiu um jardim com 64 espécies de plantas medicinais. A Farmacopéia Babilônica e Sumeriana abarcava 250 plantas, 120 substâncias minerais e 180 de origem animal. Muitas das plantas são as mesmas citadas nos papiros egípcios, e foram mais tarde incorporadas pelos gregos, romanos e posteriormente pelos árabes.

Pela riqueza e exuberância de sua flora medicinal, alguns autores cognominaram a Índia o “Eldorado dos medicamentos ativos”. Dentre os mais importantes substratos de drogas indianas estão o sândalo, a canela e o cardamomo. Do segundo período bramânico, datam três obras fundamentais - o Caraca, o Súsruta e o Vagabhta, que discorrem sobre essências, elixires, purgantes, vômitos, sucos açucarados, tinturas, extratos aquosos, e exaltam as virtudes de certos vegetais, bem como de diversos outros medicamentos e receitas (LYONS, 1987).

Na Idade Antiga, os gregos foram, praticamente, os iniciadores dos primeiros ensaios médico-botânicos, usando para isso, os cultos aos deuses vegetais nas suas curas milagrosas, através das plantas. O valor terapêutico ou tóxico de algumas delas eram bastante conhecidas na Antiga Grécia. Em muitos jardins e hortas cultivavam-se determinadas espécies medicinais. Hipócrates (460-377 a.C.), denominado o “Pai da Medicina”, reuniu em sua obra *Corpus Hippocraticum* a síntese dos conhecimentos médicos de seu tempo, indicando, para cada enfermidade, o remédio e o tratamento adequado. Prescrevia para os seus pacientes regimes e dietas nos quais incluía o uso de plantas com propriedades medicinais (GUILLÉM, 1987; LYONS, 1987).

No começo da Era Cristã, Pedanius Dioscórides, médico grego que trabalhou nas legiões romanas, coletou e descreveu muitas plantas ao redor do mar Mediterrâneo e publicou a obra *De Materia Médica*, usada há mais de 15 séculos,

em cinco volumes, com mais de 500 produtos de origem vegetal, descrevendo o emprego terapêutico de muitas delas. A farmacopéia grega assimilou grande parte da farmacopéia cretense e da micênica, que conheciam várias plantas medicinais como a dormideira, o sésamo, o açafraão e os líquens (LYONS, 1987).

Galeno (Claudius Galenus) nascido em Pérgamo, Ásia Menor, iniciou sua carreira como médico dos gladiadores em Alexandria e mais tarde foi o médico particular do Imperador Marco Aurélio (161 - 180 d.C) em Roma. Desenvolveu a ciência de preparação de medicamentos sendo por isso considerado o “pai das ciências farmacêuticas”. Até os nossos dias, preparações de origem natural são classificadas como “galênicas” (GUILLÉM, 1987; MARGOTA, 1998).

Paracelso preconizava que as plantas medicinais poderiam ser empregadas em medicina dentro de seus três estados: vivas, mortas ou ressuscitadas. A planta viva, principalmente se aromática, modificava o centro ou corpo interior, o seu perfume tonificava todas as inflamações das mucosas respiratórias. A planta colhida podia ser utilizada esotericamente em sumo, em pó, em infusão, em decocção, em magistério (pela fórmula e preparação mágicas), em tinturas e em quintessência. Um medicamento vegetal seria tanto mais ativo se a pessoa que o manipulasse, além de sadia, tivesse a intenção sincera de curar (GUILLÉM, 1987).

No século XVI, Valérius Cordus escreveu vários tratados contendo inclusive plantas das Américas, sendo considerado o pai da Farmacognosia, termo idealizado por Seydler, em 1815, para designar um dos ramos da Farmacologia que se ocupa em examinar e caracterizar as drogas ou bases medicamentosas de origem natural utilizadas como matéria prima para preparação de medicamentos. (DI STASI, 1996). Ao final do século XIX, o desenvolvimento da química abriu caminho para a pesquisa dos princípios farmacológicos ativos obtidos de fontes naturais. Até 1828, quando Friedrich Wöhler produziu a síntese da uréia a partir de uma substância inorgânica, o cianato de amônio, o homem não concebia como fonte de matéria orgânica qualquer coisa que não fosse vegetal ou animal. Isto significa que, descontado praticamente o século XX, toda a história da medicina encontra-se intimamente ligada às plantas medicinais (GUILLÉM, 1987).

A utilização de plantas na prevenção e cura das doenças, condicionadas a um processo de experimentação empírica que vem se desenvolvendo desde os tempos mais remotos, constitui a base da medicina popular. Em maio de 1978, através de uma resolução de sua XXXI Assembléia Geral, a Organização Mundial de Saúde - OMS, órgão das Nações Unidas, determinou o início de um programa mundial com o fim de avaliar e utilizar estes métodos.

A grande maioria da população tem fácil acesso às ervas e plantas medicinais, enquanto que os medicamentos industrializados apresentam como principal obstáculo o alto custo, para o consumidor individual e para as entidades previdenciárias, não mencionando os efeitos colaterais ocasionados pelo seu uso extensivo. Diante disso, faz-se necessário o isolamento desses princípios ativos e a comprovação da atividade farmacológica daqueles fármacos, para que esses possam se tornar medicamentos de eleição. Os digitálicos, medicamentos com perfil farmacológico definido, usados no tratamento da insuficiência cardíaca, foi extraído da *Digitalis purpurea* e da *Digitalis lanata*.

Muitas obras já foram produzidas acerca do uso terapêutico das plantas medicinais do Brasil. Na Universidade Federal do Ceará, o grupo coordenado pelo professor Francisco José de Abreu Matos, o Departamento de Química Orgânica e o Departamento de Fisiologia e Farmacologia muito tem contribuído para o entendimento e melhor utilização das plantas de uso popular através de suas caracterizações farmacológicas. Apesar disso, o potencial terapêutico desses vegetais ainda é praticamente inexplorado e desconhecido.

1.1.2 Medicamentos Fitoterápicos no Brasil

O Brasil possui a maior biodiversidade do planeta, incluindo plantas superiores. São mais de 60 mil espécies das 360 mil existentes em todo o mundo (MORS *et al.*, 2000). A utilização popular das plantas medicinais no Brasil, com fins terapêuticos e rituais religiosos, provém de diferentes origens e culturas, principalmente de índios brasileiros, seitas afro-brasileiras e da cultura africana e européia. O uso e o comércio destes recursos foram estimulados pelas

necessidades de uma crescente população que demanda cada vez mais plantas medicinais para o cuidado de sua saúde e para seus cultos e tradições religiosas; pela facilidade de acesso devido aos custos elevados da medicina ocidental, aos efeitos colaterais provocados pelos fármacos sintéticos, além do crescente interesse nacional e internacional pelo potencial terapêutico e econômico que representam e a demanda de novos produtos pela indústria farmacêutica (SIMÕES *et al.*, 1999).

Países em desenvolvimento como o Brasil, o uso terapêutico de plantas medicinais e seus manufaturados ajudam a reduzir a importação de drogas, e ainda incrementam o seu desenvolvimento econômico (FERREIRA, 1998). Além disso, medicamentos derivados de plantas conhecidas tendem a ser mais aceitos pela população, facilitando a aderência ao tratamento (WHO, 1999). No entanto, apesar da vasta flora brasileira e do alto consumo desses medicamentos, muito pouco tem sido feito para estudar novas fontes medicamentosas.

A Anvisa através da RDC 48 de março de 2004 dispõe sobre registro dos fitoterápicos no Brasil. Por essa resolução, consideram-se fitoterápicos produtos obtidos exclusivamente de matérias-primas vegetais e são estabelecidas normas para garantir qualidade, segurança e eficácia para produtos novos bem como aqueles de uso tradicional que tem sua utilização baseada em levantamentos etnofarmacológicos (BRASIL, 2004a).

A garantia da qualidade de um fitomedicamento constitui a primeira etapa antes de se testá-lo em seres humanos, deve-se padronizar a preparação e identificar marcadores para assegurar que é sempre a mesma substância que está sendo testada. Nesta etapa são exigidas informações gerais da droga vegetal desde sua descrição botânica, parte da planta empregada, testes de identificação, pureza, presença de contaminantes e análise qualitativa e quantitativa do(s) princípio(s) ativo(s) (MORAES *et al.*, 2004).

A segurança deve ser o principal critério na escolha de um fitoterápico. A seleção criteriosa, análises químicas, ensaios clínicos e medidas regulatórias restritivas devem ser seguidas e respeitadas em relação aos fitoterápicos (WHO, 1993). Ensaios clínicos controlados devem confirmar se esses medicamentos são realmente seguros para uso a curto, médio e longo prazo. Não é eticamente aceitável, nem moralmente justificável prescrever fitoterápicos sem a evidência

científica de sua qualidade, eficácia e segurança. Portanto, a pesquisa clínica cientificamente conduzida é necessária para proporcionar informações adicionais aos pacientes (SPRIET; DUPIN-SPRIET; SIMON, 1994).

Apesar de muitas plantas utilizadas com fins medicinais terem seu uso preconizado, existe pouco registro de trabalhos científicos a respeito dos seus princípios ativos, farmacodinâmicos ou eficácia clínica. Para que a eficácia de uma planta seja comprovada cientificamente, vários fatores específicos precisam ser levados em consideração como a falta de dados fitoquímicos, estudos pré-clínicos *in vivo* e *in vitro* e estudos clínicos com relevância, produtos formulados *versus* extrato bruto, entre outros.

No entanto, o conhecimento de alguns preceitos básicos é fundamental para a condução adequada dos ensaios clínicos de eficácia terapêutica com fitoterápicos, como planejamento, randomização e controle (BULPITT, 1993). Recomenda-se que, no caso de fitoterápicos tradicionais, o ensaio clínico seja conduzido de forma a comparar seu efeito com uma terapêutica já estabelecida e reconhecida como eficaz no tratamento da doença avaliada (MORAES; MORAES, 2000). Nessas comparações nem sempre é possível utilizar grupos placebos, seja por questões éticas ou dificuldades técnicas na elaboração de um produto com características organolépticas semelhantes ao fitoterápico empregado.

Na elaboração dos protocolos de pesquisa deve-se ter em mente que os fitoterápicos não são utilizados somente para prevenir, diagnosticar e tratar doenças, mas também para manter a saúde e melhorar a qualidade de vida do paciente (HÖGEL; GAUS; 1995; KELLER; 1996; SPILKER, 1993).

1.2 Constipação intestinal

Existem vários fatores epidemiológicos de risco para o desenvolvimento de constipação como idade, sexo feminino, baixo nível socioeconômico, baixo consumo de fibras na dieta e estilo de vida dos países industrializados. 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, existe nos países desenvolvidos uma alta incidência de doenças que eram pouco frequentes no passado, como a constipação intestinal (ANDRE; RODRIGUEZ; MORAES FILHO, 2000).

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

A grande maioria pode ser tratada com dieta, reeducação de hábitos e laxantes. Pacientes com constipação de mais difícil controle devem ser diferenciados entre os que têm ou não causas orgânicas. Quando não há evidência de doença orgânica a constipação é então considerada funcional (BRIEJER; SCHUURKES; SARNA, 1999).

1.2.1 Fisiopatologia

Levantamentos populacionais (obtidos de indivíduos sem queixas digestivas ou uso de medicamentos que interferissem no ritmo intestinal) reconhecem ampla variação da normalidade na frequência das evacuações, desde uma evacuação a cada três dias até três por dia, assim como no peso das fezes, de 35 a 225 g/dia.

Segundo Ambrogini Júnior e Miszputen (2002), o ato da evacuação ocorre pela combinação coordenada de vários movimentos, voluntários ou não, envolvendo diferentes estruturas neuromusculares, que obedece as seguintes etapas:

- a. contrações propulsivas colorretais, de rápida duração e alta amplitude, que podem ser sentidas como a "dor abdominal" que precede a evacuação;
- b. distensão retal pelas fezes, que promove a sensação da necessidade de evacuar;
- c. relaxamento reflexo do esfíncter anal interno;

- d. relaxamento voluntário do esfíncter anal externo;
- e. aumento da pressão intra-abdominal, durante a manobra de valsalva, e uma quase retificação do reto com o canal anal, por uma adequada musculatura perineal.

É possível interromper esta seqüência de forma consciente, voluntária, desde que se comande o não relaxamento do esfíncter anal externo, ocasionando-se o retorno da massa fecal, presente no reto, de volta para o sigmóide. Qualquer disfunção de órgãos que comprometa essa coordenação de movimentos pode ser responsável pela constipação (AMBROGINI JÚNIOR; MISZPUTEN, 2002).

1.2.2 Definição

Por definição, caracteriza-se o quadro de constipação intestinal, de acordo com os Critérios de Roma II, pela presença de pelo menos duas das seguintes queixas em 12 semanas do último ano (THOMPSON *et al.*, 1999), seguidas ou não:

- a) Menos de três evacuações por semana;
- b) Fezes duras ou sensação de evacuação incompleta em pelo menos 25% das evacuações;
- c) Dificuldade para evacuar em pelo menos 25% dos movimentos intestinais;
- d) Necessidade de manipulação digital para facilitar a saída das fezes.

Pode-se observar que na prática, a não ser considerando os quesitos passíveis de quantificação, é muito difícil estabelecer uma regra geral, para a hipótese, como nos casos do esforço gerado pelo ato de evacuar e a sensação de uma evacuação incompleta, informações totalmente subjetivas, mas que ainda assim permitem sugerir fortemente a possibilidade desse diagnóstico.

Segundo Ambrogini Jr. e Miszputen (2002) os indivíduos que possuem maior risco de desenvolver constipação são: crianças e idosos; pacientes em pós-

operatório de cirurgias abdominais, perineais ou pélvicas; gravidez; aqueles com limitação de movimento; dieta inadequada em fibras e líquidos; medicações constipantes e uso prolongado e abusivo de laxativos; portadores de doenças que possuem a constipação como sintoma; pacientes terminais e viajantes.

1.2.3 Epidemiologia

A prevalência da constipação intestinal varia de 2 a 34% de acordo com o critério empregado para diagnóstico e aumenta com a idade, sendo mais freqüente em mulheres adultas do que em homens (CORAZZIARI, 2004). Van der Sijp *et al.* (1998) tentaram demonstrar a influência dos hormônios femininos na gênese da constipação, mas seus resultados foram inconsistentes.

Pode ter início na infância (DUARTE; PINTO; PENNA, 2004; MELO *et al.*, 2003; MORAIS; MAFFEI, 2000) mas apresenta maior prevalência entre os idosos, com aumento aparentemente exponencial após os 65 anos de idade (MERKEL *et al.*, 1993), fato este que pode ser justificado pelo decréscimo de alimentação à base de fibras, redução da mobilidade, fraqueza dos músculos abdominais e pélvicos, comorbidades, fatores psicológicos e uso freqüente de medicações (READ *et al.*, 1985). Apresenta-se significativamente mais comum entre as pessoas de baixa renda e com nível educacional mais baixo (JOHASON *et al.*, 1989; HARARI *et al.*, 1996).

1.2.4 Classificação

Para fins didáticos, a constipação intestinal crônica é classificada em dois grandes grupos.

1.2.4.1 Constipação Intestinal Funcional

Predominante na população mais jovem e do sexo feminino é a de maior ocorrência. Sua origem é decorrente de uma combinação de vários fatores, principalmente erros alimentares, hábitos sedentários, desvios de postura e, com maior ou menor freqüência, nos indivíduos que não possuem uma regularidade de horário para seu esvaziamento intestinal, com negação do reflexo de evacuação, podendo, ao longo dos anos, levar à perda deste reflexo (ANDRE; RODRIGUEZ; MORAES FILHO, 2000).

Pode-se afirmar que um bom número de pacientes inicia ou acentua sua queixa intestinal a partir de modificações do seu hábito alimentar ou dos seus horários de trabalho. Parte significativa dos constipados tem seus sintomas fortemente relacionados ao baixo teor de fibras dietéticas, que compõe sua alimentação habitual, assim como ao comportamento irregular, quanto ao seu horário de evacuação (MESSIAS, 2003). As fibras vegetais têm vários papéis na prevenção do quadro, não só por reterem maior quantidade de água no interior do bolo fecal, mas também por servirem como indutores do peristaltismo colônico, principalmente o de propulsão, originando ondas de impulso a partir do local em que o bolo fecal maior preenche de forma mais completa a luz intestinal (GUIMARÃES; GOULART; PENNA, 2001).

A história clínica deverá caracterizar com detalhes o início dos sintomas, sua evolução, queixas associadas, gerais, abdominais e anorretais, formato e volume do bolo fecal e presença de elementos anormais no material evacuado, como pus, sangue e muco, além de reconhecer doenças sistêmicas, cirurgias prévias e a utilização de drogas farmacológicas que possam, potencialmente, afetar alguma das etapas do mecanismo da evacuação (AMBROGINI JÚNIOR; MISZPUTEN, 2002).

1.2.4.2 Constipação Intestinal Orgânica

Se após essas considerações de anamnese houver suspeita de que existe doença orgânica, intestinal ou não, seja ela anatômica, bioquímica ou endócrina, deve-se desviar a atenção para sua investigação. Várias delas, de diferentes sistemas, podem acompanhar-se de constipação intestinal, pelo comprometimento neurológico e/ou muscular que as caracterizam: Chagas, Hirschprung, Parkinson, esclerose múltipla, esclerodermia, diabetes, hipotireoidismo, hipocalcemia, enfisema pulmonar são alguns desses exemplos (MESSIAS, 2003).

A utilização de diversos medicamentos (Quadro 1) também pode atuar com causa da constipação intestinal. Medicamentos do tipo opiáceos, anticolinérgicos, antiácidos a base de alumínio, antagonistas de canais de cálcio, antidepressivos (utilizados cada vez mais neste tipo de paciente) e mesmo abuso de laxativos, entre outros, também devem ser pesquisados no interrogatório clínico e retirados sempre que possível.

Afecções colorretais, como estenoses, inflamatórias ou neoplásicas, grandes herniações, dólitos, retocele e bridas agem como obstáculos mecânicos, interferindo no esvaziamento intestinal. Complementando a anamnese, impõe-se exame clínico cuidadoso para avaliação de possíveis anormalidades neuromusculares das estruturas envolvidas, direta ou indiretamente, nas etapas da evacuação, palpação detalhada dos segmentos colônicos, reconhecendo sua posição anatômica, calibre e, se possível, até seu conteúdo, análise dos ruídos intestinais, finalizando a propedêutica com exame anorretal, pela inspeção anal estática e sob esforço e toque retal, incluindo a avaliação subjetiva do tônus do esfíncter anal externo. Esta última manobra permite, ainda que grosseiramente, estimar o comportamento funcional do assoalho pélvico quando o doente promove o esforço de evacuar (HINTON, 1975).

Quadro 1 - Principais medicamentos causadores de constipação intestinal.

Anticolinérgicos	Anti-hipertensivos	Analgésicos Opióides	Outros
Antiparksonianos Antidepressivos Neurolépticos Anti-histamínicos Anti-espasmódicos	Beta-bloqueadores Bloqueadores de canais de cálcio Clonidina Diuréticos	Morfina Codeína Difenoxilato	Suplementos de cálcio e ferro Antiinflamatórios não esteroidais Colestiramina Sucralfato Simpatomiméticos Contrastes (bário)

1.2.5 Diagnóstico

A avaliação clínica da síndrome de obstipação depende muito das características da história clínica que são peças-chave, sendo que uma boa anamnese deve ser sempre realizada. Deve-se entender, por exemplo, qual sintoma mais angustia o paciente: baixa frequência evacuatória, fezes endurecidas ou sintomas ocorrendo entre os períodos evacuatorios (dor, mal-estar, cólica).

De acordo com Bleser *et al.* (2005) deve-se sempre obter um histórico de exercícios e hábitos dietéticos, com especial ênfase na quantidade de fibras ingeridas. Além disso, sempre é fundamental se saber as medicações possivelmente em uso dos pacientes. Sinais e sintomas de doenças sistêmicas devem sempre ser investigados, tais como hipotireoidismo e diabetes mellitus. No Brasil, possui ainda particular interesse saber a procedência do paciente, para possível correlação com áreas endêmicas de doença de Chagas (ANDRE; RODRIGUEZ; MORAES FILHO, 2000).

O exame clínico do paciente se inicia durante a entrevista, quando então a voz e/ou fácies do paciente pode sugerir diagnósticos como doença de Parkinson, hipotireoidismo ou depressão (RODRIGUEZ; ROCHA; ZANANDREA, 2004). Ao exame físico, o toque retal é exame importante e deve ser sempre realizado, pesquisando o fecaloma numa primeira avaliação do paciente. A ausência de

sensações cutâneas ao redor do ânus é importante indício de possível lesão neurológica como causa da constipação intestinal. Além disso, o exame local é capaz de identificar lesões como fissuras, fístulas, dentre outras, e ainda pode fornecer informações do tônus dos esfíncteres, tumores, estenoses etc.

Guiado pela anamnese e exame físico, o médico pode então lançar mão de exames complementares para a avaliação bioquímica, radiológica, exames endoscópicos ou mesmo exames funcionais, de acordo com suas hipóteses. Em pacientes jovens com poucos sintomas relacionados a constipação não necessitam de investigação especial, nesses casos, uma cuidadosa história e exame físico incluindo toque retal são suficientes, o que não se aplica para pacientes com idade superior a 35 anos com início recente de sintomas, nesse caso é necessário o enema baritado ou colonoscopia com intuito de excluir causas orgânicas (AMARAL, 2005).

Dentre os testes bioquímicos, é rotineira a realização de hemograma completo, dosagem de glicose, pesquisa da função tireoidiana, além da dosagem de eletrólitos séricos para pesquisa de hipercalcemia, por exemplo, nas suspeitas de hiperparatireoidismo e malignidades diversas (LEMBO; CAMILLERI, 2003). A solicitação do teste de Machado Guerreiro, para doença de Chagas, possui grande valor no Brasil, especialmente se há na anamnese exposição do paciente às áreas endêmicas (ANDRE; RODRIGUEZ; MORAES FILHO, 2000).

1.2.6 Tratamento

O tratamento da obstipação orgânica causada por etiologias específicas deve seguir uma orientação individualizada para cada doença podendo ser medicamentosa ou até mesmo cirúrgica. A seguir, passaremos ao tratamento dos quadros funcionais.

1.2.6.1 Orientação dietética

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; ANNELLS; KOCK, 2003) além de uma maior ingestão de líquidos, cerca de 1,5 litro ao dia (SWEENEY, 1997). Refeições em horários regulares estimulam o funcionamento intestinal. Toda ênfase deve ser dada na reeducação alimentar progressiva e persistente, tanto qualitativa quanto quantitativa. A quantidade diária de fibra alimentar ingerida deve ser de 25 a 30 g/dia (LEMBO; CAMILLERI, 2003), não se esquecendo de orientar o paciente que as fibras estão contidas nos vegetais, de preferência crus, legumes, frutas que possam ser ingeridas com casca e/ou semente e, principalmente, nos grãos (trigo, aveia, milho e produtos integrais). Óleos vegetais, principalmente o azeite de oliva, colaboram para uma melhor lubrificação das fezes e do cólon e, caso não sejam contra-indicados, também devem fazer parte da orientação dietética (RODRIGUEZ; ROCHA; ZANADREA, 2004).

1.2.6.2 Exercícios Físicos

O sedentarismo e a imobilidade determinam o aparecimento da constipação intestinal (MESSIAS, 2003). O estímulo a prática de exercícios físicos contribui para a eficácia dos movimentos peristálticos e para o desenvolvimento da musculatura abdominal que irá atuar no ato da defecação (ANNELLS; KOCK, 2003; CHUNG *et al.*, 1999; MENSCHKINPOUR *et al.*, 1998; SOARES *et al.*, 1991).

1.2.6.3 Respeito ao reflexo da evacuação

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. Essa vontade, sempre que possível, deve ser respeitada. É

desejável também que o doente seja orientado para estabelecer em sua programação diária um horário determinado para ir ao banheiro, com tempo suficiente, sem pressa, o que auxiliará na reeducação do reflexo gastrocólico (AMBROGINI JÚNIOR; MISZPUTEN, 2002).

A escolha do horário 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 evacuar, repetitivamente, aproximadamente no mesmo horário, diariamente (SOARES, 1991). Cria-se assim o hábito, mais regularizado, do esvaziamento intestinal, condicionado pelo horário do aparecimento do reflexo, que se espera possa ser atendido pelo doente, desencadeando as etapas seguintes, voluntárias, da evacuação (JONES, 1975).

Outra sugestão diz respeito à postura física durante o ato de evacuar, aconselhando-se manter o tronco fletido sobre o abdome, utilizando, assim, os membros inferiores como alavanca para a contração plena da musculatura da parede abdominal e perineal (AMBROGINI JÚNIOR; MISZPUTEN, 2002).

1.2.6.4 Tratamento medicamentoso

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

Os laxantes são substâncias que aceleram a defecação. Exercem importante impacto na transferência de água e eletrólitos da mucosa do intestino delgado e grosso, freqüentemente amolecendo as fezes e estimulando defecações (KLASCHIK; NAUCK; OSTGATHE, 2003). De acordo com Jafri e Pasricha (2001) podem apresentar diversas classificações baseadas nos seus mecanismos de ação: formadores de volume, osmóticos, estimulantes, lubrificantes, e outros (como óleos lubrificantes e associações).

Os agentes formadores de volume incluem a metilcelulose e certas resinas vegetais, como por exemplo, a estercúlia, agar farelo e casca de ispaghula. Esses agentes são polímeros de polissacarídeos, que não são degradados pelos processos normais da digestão na parte superior do trato gastrointestinal (RAO, 2003). Atuam em virtude de sua capacidade de reter água na luz intestinal, promovendo assim, o peristaltismo.

Há certa tendência entre os especialistas à prescrição inicial de laxantes que atuam pelo aumento do volume do bolo fecal, confiando na grande incidência de erros dietéticos da nossa população. O acréscimo de fibras através do farelo de trigo, mucilagens, "in natura" ou contidos em medicamentos industrializados (sementes de *psyllium*), busca reproduzir o que aconteceria fisiologicamente com uma ingestão correta de fibras através da alimentação (SANTOS JÚNIOR, 2003; VODERHOLZER *et al.*, 1997). São produtos cuja utilização prolongada não oferece riscos colaterais importantes, mas podem, numa fase inicial, tornar mais exuberantes alguns sintomas desconfortáveis, como distensão e dor abdominais, meteorismo e flatulência (KLASCHIK ; NAUCK; OSTGATHE, 2003).

Um segundo grupo compreende os laxantes osmóticos, substâncias pouco ou inabsorvíveis pelo intestino delgado como purgativos salinos, lactulose e polietileno glicol (BLESER *et al.*, 2005). Sua osmolaridade promove retenção de água na luz intestinal, aumentando a quantidade de líquido na luz do intestino por osmose e acelerando a transferência do conteúdo intestinal através do intestino delgado, o que resulta na chegada de um volume anormalmente grande no cólon (LAUGHTON, 2004). Sais de sódio e magnésio são largamente usados e com boa segurança, entretanto, deve-se considerar a baixa absorção especialmente do magnésio, que mesmo em pequenas quantidades pode gerar efeitos adversos sistêmicos, devendo ser evitados em crianças de pouca idade e pacientes com função renal precária, nos quais podem causar bloqueio cardíaco, bloqueio neuromuscular ou depressão no SNC (RANG *et al.*, 2003). A utilização de açúcares inabsorvíveis é uma alternativa recomendada, produtos contendo lactulose ou sorbitol são metabolizados por bactérias intestinais formando compostos com ação laxativa que são inócuos, restando como única inconveniência a produção de gases,

distensão abdominal e diarreia, além de uma ação lenta que pode aparecer de 2 a 3 dias após o início do tratamento (HSIEH, 2005; TRAMONTE *et al.*, 1997).

Alguns laxantes podem atuar como hidratantes e emolientes fecais, como é o caso do docusato de sódio e do óleo mineral. Os sais de docusato são surfactantes aniônicos que reduzem a tensão superficial das fezes de modo a permitir a mistura de substâncias aquosas e oleosas, o que amolece e facilita a defecação (JAFRI; PASRICHA, 2001). O óleo mineral é uma mistura de hidrocarbonetos alifáticos não digeríveis e sofre pouca absorção. Tem ação lubrificante tanto da parede intestinal quanto do bolo fecal, facilitando sua passagem pela luz colônica. O uso regular do óleo mineral interfere na absorção de substâncias lipossolúveis, extravasamento de óleo através do esfíncter anal e complicações raras como pneumonite lipídica por aspiração (SPIKARD; HIRSCHMANN, 1994).

Os laxativos catárticos, irritantes ou estimulantes compõem um grupo de substâncias, chamados cuja ação se faz sobre o plexo mioentérico, aumentando a motilidade colônica, assim como a secreção de água pelo íleo e cólon (SCHILLER, 2001). Senosídeos, cáscara sagrada, fenoltaleína, dioctil-sulfossuccinatos, bisacodil, utilizados em preparados, isoladamente ou em associação, são alguns exemplos. Embora eficientes no seu efeito imediato, sua 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 um 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 as doses, inicialmente eficazes, tendem a ser aumentadas com o tempo de uso (pela 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, 2003).

Existem disponíveis no mercado medicamentos 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, como em idosos (BRANDÃO, 2003; HSIEH, 2005).

Os fármacos procinéticos, muito utilizadas nos distúrbios motores do trato digestivo superior, poderão ser uma alternativa interessante na disfunção colorretal. O termo procinético costuma ser reservado para agentes que produzem intensificação do trânsito gastrointestinal mediante interação com receptores específicos envolvidos na regulação da motilidade. Estimulantes dos receptores colinérgicos ou efeitos antidopaminérgicos, promovem um aumento das contrações fásicas do cólon (RANG *et al.*, 2003). A cisaprida era a única opção com esse tipo de ação, porém efeitos colaterais vêm sendo cada vez mais observados, limitando o seu uso (BLESSER, 2005). Para a sua substituição, temos a opção de drogas que atuam sobre determinados receptores da serotonina, levando a um importante incremento da motilidade colônica. Algumas dessas drogas como o tegaserode, que é um agonista parcial dos receptores 5-HT₄, mostraram ações bastante benéficas, principalmente para os quadros de constipação que acompanham a síndrome do intestino irritável (WAGSTAFF; FRAMPTON; CROOM, 2003).

Utilização rotineira de supositórios ou preparados para aplicação tópica tem seu lugar nas constipações com origem na disfunção retal. Ainda que se trate de um procedimento por vezes desconfortável, em tratamentos contínuos, chegam a ser, em alguns casos, a melhor proposta terapêutica, principalmente no doente idoso (AMBROGINI JÚNIOR; MISZPUTEN, 2002). Para indivíduos jovens, cuja alteração esteja relacionada a 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).

De acordo com Ambrogini Júnior e Miszputen (2002), existindo uma condição de hipertonia, por vezes dolorosa, recomendamos, ao lado de todas as medidas higienodietéticas, a indicação de antiespasmódicos em pequenas doses e

por tempo não muito longo, já que a própria medicação pode ser causa de constipação.

Nos pacientes que apresentam constipação refratária, a literatura recomenda o uso de misoprostol, droga inicialmente utilizada para tratamento de gastrites e úlceras pépticas e que pelo seu indesejado efeito colateral, como abortivo, deixou de ser rotineiramente usada (DAVIES; LONGSTRETH; JAMALI, 2001; SOFFER *et al.*, 1994). As prostaglandinas podem estimular as contrações do cólon, particularmente do lado esquerdo, induzindo aumento de motilidade e secreção colônicas, e auxiliando pacientes com trânsito intestinal lentificado. Essas ações podem responder pela diarreia que ocorre em altas doses do misoprostol (ROARTY *et al.*, 1997).

Outra opção seria a colchicina, usada para o tratamento da gota, que também acelera o esvaziamento intestinal, por induzir secreção e, algumas vezes, má absorção (VERNE *et al.*, 2003). Para combater a constipação induzida por uso de opióides, temos a opção dos antagonistas de seus receptores, naloxona ou naltrexona (STEPHENSON, 2002). No campo da pesquisa, estão em andamento estudos com o uso de neurotrofina 3, membro da família dos fatores de crescimento de alta afinidade por receptores do tipo tirosina quinase, para casos de constipação refratária (FACER *et al.*, 2001).

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).

1.3 Tamarine®

O Tamarine® é um fitoterápico composto de cinco plantas medicinais: *Cassia fistula* L (sene), *Cassia angustifolia* Vahl (sene) (Figura 1a), *Tamarindus indica* L. (tamarindo), *Coriandrum sativum* L. (coentro) e *Glycyrrhiza glabra* L. (Alçaçuz), todas com conhecida ação sobre o trato gastrointestinal (Figura 1b).



<i>Painel</i>	<i>Informações sobre a droga vegetal</i>
	<p>Nome Científico: <i>Senna alexandrina</i> Miller</p> <p>Sinonímia científica: <i>Cassia angustifolia</i> Vahl (sene-de Alexandria), <i>C. senna</i> L (sene indiana)</p> <p>Nome popular: Sene ou sena</p> <p>Família: Caesalpiniaceae</p> <p>Parte usada: folíolos e frutos</p> <p>Origem: Sul da península arábica sendo posteriormente cultivado na Índia. Cresce preferencialmente em zonas desérticas.</p>
	<p>Nome Científico: <i>Cassia fistula</i> L.</p> <p>Família: Caesalpiniaceae</p> <p>Nome popular: Sene ou sena</p> <p>Parte usada: folíolos e frutos</p> <p>Origem: Ocorrência natural na Índia. Suas flores amarelodourado perfumadas, dispostas em longos cachos pendentes, se destacam na paisagem. Presta-se bem à arborização urbana.</p>

Figura 1a - Plantas que constituem o fitoterápico Tamarine®.

<i>Painel</i>	<i>Uso Popular</i>
	<p>Nome Científico: <i>Coriandrum sativum</i> L.</p> <p>Nome popular: Coentro</p> <p>Família: Umbilíferas</p> <p>Parte usada: frutos maduros</p> <p>Origem: Nativa das regiões mediterrâneas se encontra amplamente cultivada em todo o mundo. Os principais locais de cultivo se encontram no norte da Índia, Marrocos, França, Alemanha, Holanda, Itália, Bulgária, Turquia, EUA e Colômbia.</p>
	<p>Nome Científico: <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.</p> <p>Nome popular: Alcaçuz</p> <p>Família: Leguminosas</p> <p>Parte usada: raíz</p> <p>Origem: É um arbusto perene encontrado nas zonas temperadas, originário da Europa meridional e Oriente. O uso medicinal do alcaçuz é datado dos povos antigos do Egito, relatado em seus papiros.</p>
	<p>Nome Científico: <i>Tamarindus indica</i> L.</p> <p>Nome popular: Tamarindeira, tamarineira</p> <p>Família: Leguminosae (Cesalpinoideae)</p> <p>Parte usada: Polpa do fruto</p> <p>Origem: É originário das savanas africanas, embora o cultivo e a exportação sejam explorados principalmente pela Índia. No Brasil, a fruta é bastante consumida no norte e nordeste.</p>

Figura 1b - Plantas que constituem o fitoterápico Tamarine®.

Segundo o fabricante, as indicações do Tamarine® são amplas, todas relacionadas a distúrbios da motricidade intestinal: tratamento sintomático da constipação crônica e secundária, preparação para os exames radiológicos e endoscópicos. Tem indicações complementares na constipação decorrente de viagens prolongadas, período menstrual, dietas e pós-operatórios. Durante a sua utilização podem ocorrer esporadicamente cólicas abdominais, vômitos ou diarreias, que desaparecem com a suspensão da medicação ou espaçamento da dose. É contra-indicado nas retocolites e doença de Crohn.

1.3.1 Sene

As preparações que contém o Sene como a geléia Tamarine® pertencem a classe de medicamentos laxativos do tipo estimulantes (SCHILLER, 2001). Suas ações como laxantes foram largamente empregadas pelos árabes no século IX e seus constituintes mais importantes os senosídeos, foram isolados e caracterizados por Stoll em 1941 como sendo da família das antraquinonas (ALONSO, 1998).

A *C. angustifolia* possui na sua composição química antraquinonas (crisofanol, aloemodina, antranol, reína, reína diglicosídeo, reína-antrona-8-glicosídeo), senosídeos (A e B), glicosídeos naftalênicos, flavonóides (campferol) e resinas (ALONSO, 1998). A *C. fistula* se diferencia pela menor quantidade dos derivados antracênicos que *C. angustifolia*, o que lhe confere uma ação laxante mais suave (FALKENBERG, 2002).

O núcleo antraquinona (Figura 2) presente nessas espécies pode estar ligado a oses através de ligações O- (geralmente nas posições 1 e 8) e C-heterosídicas, além de apresentar diferentes estados de oxidação, representados pelas antronas, antranóis, oxantronas e diantronas. (FALKENBERG, 2002). Essa forma de apresentação influencia no efeito terapêutico como laxante e nos efeitos adversos.

Os principais constituintes são as diantronas chamadas de senosídeos, especialmente os tipos A e B (Figura 3), cujo núcleo antracênico se encontra ligado às moléculas de glicose e quando hidrolisados resultam da liberação de suas formas

ativas (DREESEM *et al.*, 1981). Ao lado dos seus princípios ativos, segundo a qualidade de preparação, podemos encontrar conteúdo mais ou menos elevado das formas antraquinônicas livres, consideradas as responsáveis pelo desenvolvimento de efeitos indesejáveis como náuseas e colites (LENG-PASCHLOW, 1992; VAN OS, 1976).

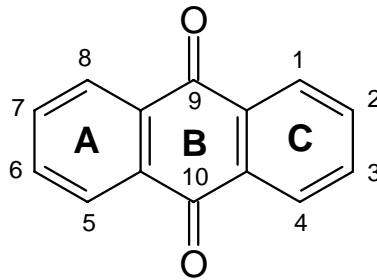


Figura 2 – Estrutura química da antraquinona

Fonte: Disponível em http://pt.wikipedia.org/wiki/Imagem:Anthraquinone_acsv.svg

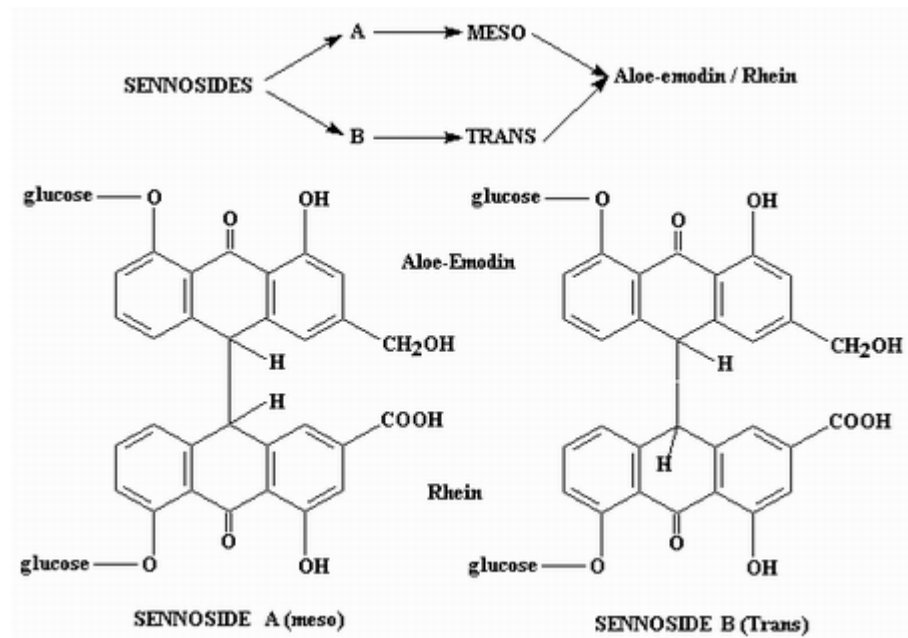


Figura 3 – Estrutura dos senosídeos A e B

Fonte: Disponível em <http://www.mdidea.com/products/new/senna3.gif>

Ensaio pré-clínicos em ratos realizados por Dufour (1983) compararam no tecido intestinal uma preparação farmacêutica contendo pó de sene com uma preparação que continha uma antraquinona livre (Diantrona). A ingestão de sene foi perfeitamente tolerada pela mucosa intestinal dos animais ao contrário da Diantrona, que induziu anomalias localizadas no plexo e fibras nervosas do mesentério. Estes tipos de lesões, somente reveladas por microscópio eletrônico, parecem ser equivalentes aos observados por Smith (1968).

Dufour (1983) mostrou em ratos que a administração diária, durante 11 semanas do pó de Sene diluído, praticamente isento de derivados antracênicos livres foi perfeitamente tolerada pela mucosa intestinal dos animais. Nenhuma lesão da estrutura e da ultra-estrutura deste tecido foi destacada após exame de microscopia ótica e eletrônica. A inocuidade da preparação em relação ao conteúdo em derivados antracênicos livres sugere a hipótese de certa nocividade destes últimos.

Dufour e Gendre (1984) compararam a administração crônica da polpa de fruta contendo senosídeos A e B com aqueles da antraquinona livre (1-8 dihidroxiantraquinona). As observações ao microscópio eletrônico de transmissão após 16 semanas de tratamento não revelou dano ao tecido intestinal foi observado com os senosídeos. Algumas mudanças, no entanto, foram detectados nas terminações nervosas dos intestinos de todos os animais tratados com 1-8 dihidroxiantraquinona, principalmente na forma de vacuolização de axônios, formação de estruturas lisossomiais e em alguns casos aparentes degenerações fibrilares.

1.3.2 Tamarindo

Outro importante constituinte da geléia Tamarine® é o tamarindo. É uma das mais importantes frutas utilizadas como especiaria e fonte de alimento na África (TSUDA *et al.*, 1994). Sua polpa agridoce e de textura fibrosa é usada no preparo de doces, sorvetes, licores, refrescos, sucos concentrados e ainda como tempero para arroz, carne, peixe e outros alimentos (SEAGRI, 2005).

Praticamente todas as partes da planta têm uso na medicina popular e apresentam inúmeras aplicações terapêuticas em humanos, dentre elas o uso como digestivo, calmante, laxante, expectorante e tônico sangüíneo (KOMUTARIN *et al.*, 2004). É composto de ácido tartárico, açúcar, pectina, pirazinas e tiazóis. Os ácidos orgânicos e a pectina contribuem para a sua ação laxativa (MORGAN, 1994; SALLÉ, 1996).

Seus frutos com sabor característico, muito azedo e levemente adocicado, são utilizados na preparação de refrescos que atuam como excelente refrigerante natural e têm propriedade de mitigar sede (MATOS, 2000). A polpa fresca da fruta na dose até 30g (duas a três colheres de sopa), diluída em um copo de água, age como refrigerante, na dose 90 a 120g (seis a oito colheres de sopa) como laxante. Conservas com a polpa da fruta mais concentrada reduz suas doses e mantém efeito terapêutico (MATOS, 2000; DIAS DA ROCHA, 1947).

1.3.3 Coentro

O *Coriandrum sativum* conhecido como coentro é uma planta glabra, da família das umbelíferas com flores róseas ou alvas, pequenas e aromáticas, cujo fruto é diaquênio, e a folha, usada como tempero ou condimento, exala odor característico (ALONSO, 1998). É muito utilizado na culinária brasileira nordestina (GIACOMETTI, 1989).

Apresenta na sua composição cumarinas, fenilpropanóides e triterpenos, além de óleos essenciais (CESKA *et al.*, 1988). As altas concentrações de óleos que atuam sobre o sistema digestivo aliviando a irritação gástrica e reduzindo espasmos provocados como efeitos adversos de laxantes como o sene além de atuarem estimulando o apetite. (CARTANÃ, 1993a; VITAL ORTEGA, 1995).

O efeito da administração das sementes de *C. sativum* em ratos com dieta hiperlipídica mostrou uma significativa redução na atividade da HMGCoA redutase, aumento na atividade da LCAT e na degradação do colesterol a ácidos biliares promovendo uma redução nos níveis de colesterol total e suas frações LDL e VLDL, triglicerídeos e aumentando HDL (CHITHRA; LEELAMMA, 1997). Também

foram descritos redução na lise de eritrócitos e ativação de leucócitos polimorfonucleares devido a redução na peroxidação lipídica com administração de suas sementes (SUJATHA; SRINIVAS, 1995). Esses efeitos provavelmente reduziriam dano celular causado pelas espécies reativas formadas a partir da peroxidação lipídica.

1.3.4 Alcaçuz

Oriundo da Europa meridional e Oriente, o uso medicinal do alcaçuz é datado dos povos antigos do Egito e relatado em seus papiros. Na sua composição estão presentes glicósidos do grupo das flavonas, saponinas, óleos essenciais, taninos, enzimas, glycirrizinina 5 a 10%, goma, sucrose, fitoesteróis, polissacarídeos e cumarinas (ALONSO, 1998).

É indicado popularmente como expectorante e antiinflamatório das vias aéreas superiores, nas alergias respiratórias, gripes e resfriados. O ácido glicirretínico e as saponinas presentes atuam como antitussígeno e antiinflamatório respectivamente (ACCAME, 2001; SAN LIN, 1994; WANG, 1996). Essas ações antiinflamatórias potencializam a ação dos glicocorticóides, inibe a ligação de selectina de células endoteliais, inibem a síntese de prostaglandinas e do fator de agregação plaquetária (TAWATA *et al.*, 1992; TAKADA; TOMODA; SHIMIZU, 1992).

O extrato de Alcaçuz exibe atividades antiespasmódica (AMMON; KELBER; OKPANYI, 2006) e antiinflamatória sobre a mucosa do trato digestivo (SCHEMPP, 2006), reduzindo a dor e a inflamação ocasionadas por úlcera péptica e gastrite (PIZZORNO; MURRAY, 1998). Suas ações estão relacionadas com o aumento na produção de muco na mucosa gástrica, redução do pepsinogênio e da produção de secretina que estimula a produção de ácido clorídrico pela mucosa estomacal (DEHPOUR *et al.*, 1994). Também apresenta uma leve ação laxante e anti-espasmódica, útil quando se associa laxantes vegetais antraquinônicos (TAKADA; TOMODA; SHIMIZU, 1992; CARTANÃ, 1993b).

Alcaçuz é rico em polissacarídeos que possuem atividade imunoestimulante e imunomoduladora, o mais ativo é o glicirrizan GA. Suas ações incluem a ativação de macrófagos, a atividade anti sistema complemento, e o aumento da capacidade fagocítica (ACHARYA *et al.*, 1993). Seu extrato assim como as saponinas, apresenta uma ação antiviral “*in vivo*” e “*in vitro*”. Ocorre estimulação o sistema imunológico, e conseqüentemente a atividade contra vírus, tais como o HIV 1, citomegalovírus, vírus da encefalite japonesa, da hepatite B e C, varicela-zoster e influenza (DHARMANANDA, 1992; SASAKI *et al.*, 2002; WANG, 1989). Além das infecções virais, a ação antimicrobiana também se manifesta para contra de infecções fúngicas (COON; ERNST, 2004; FUKAI *et al.*, 2002b; SATO *et al.*, 2000; MOTSEI *et al.*, 2003) e bacterianas (FUKAI *et al.*, 2002)

Além do seu uso como planta medicinal, é um ingrediente muito utilizado pelas suas propriedades aromatizantes e edulcorantes. São empregadas em preparações farmacêuticas, gomas de mascar, bombons de chocolate, misturas de tabaco e na cerveja para torná-la mais espumosa (ALONSO, 1998).

1.4 Metamucil®

Metamucil® é um suplemento produzido a partir do psyllium, uma fibra solúvel extraída de uma planta (*Plantago psyllium* ou *Plantago areana* ou *Plantago ovata*). Também é conhecido como ispaghula e ispagol, é uma erva nativa da Ásia, da região do Mediterrâneo e do Norte da África, que cresce em solos arenosos e lamacentos (WHO, 1999).

É constituído de uma alta proporção de hemicelulose, polissacarídeos formados pela união de diferentes açúcares como arabinose, ramnose e unidades de ácido galacturônico. As sementes contêm 35% de polissacarídeos solúveis e 65% de insolúveis (celulose, hemicelulose e ligninas). É classificado como uma fibra mucilagínosa devido a sua poderosa capacidade de ligação com a água, formando gel. Essa capacidade é uma forma de prevenir que as sementes percam água (A CONSTITUENTES, 2002).

As fibras do tipo solúvel (pectinas, mucilagens e gomas) possuem uma enorme capacidade de reter água, a esta característica chamamos de capacidade hidrófila. Para cada grama da fibra ocorre uma retenção entre 10 gramas de água (ANDRE; RODRIGUEZ; MORAES FILHO, 2000) que induz formação um gel viscoso capaz de ligar-se a moléculas tais como, proteínas e carboidratos simples (SCHILLER, 2001).

Essa característica hidrofílica é responsável pela ação laxativa do psyllium, uma vez que ele facilita a propulsão do cólon, bem como permite que as fezes aumentem de peso e tornem-se mais úmidas (RUMIANTSEV, 1997). A maior parte atinge o cecum quatro horas após a ingestão, na sua forma intacta e altamente polimerizada. Um estudo de Marteau *et al.* (1994) verificou que as cascas do psyllium é relativamente resistente a fermentação microbiana ao contrário do que ocorre com outras fibras viscosas.

De acordo com Mortensen e Nordgaard-Andersen (1993), a fermentação anaeróbica de polissacarídeos solúveis das sementes do psyllium no intestino grosso resulta na produção de ácidos graxos de cadeias curtas (acético, propiônico, butírico), metano, amônia e hidrogênio. Esses produtos podem ocasionar uma série

de alterações no cólon como a diminuição do pH dos ácidos biliares e dos ácidos graxos livres, controle seletivo das linhagens da microbiota bacteriana e, conseqüentemente, dos ácidos graxos de cadeias curtas que se formam (SHILLER,2001). Essas ações potencializam o aumento de bactérias, e acúmulo de água no intestino (CHERBUT, 2003).

Ensaio clínico com psyllium no tratamento da constipação resultou em fezes bem formadas e menos duras que outros laxantes além de menor incidência de diarréia e dor abdominal (DETTMAR, 1998). Com a administração da dose de 5,1 g duas vezes ao dia, sua eficácia foi superior ao docusato (100 mg duas vezes ao dia.) em estudo com 170 pacientes (MCRORIE 1998). Voderholzer (1987) demonstrou melhora da constipação crônica em pelo menos metade dos pacientes que tomara psyllium, 15-30 g /dia, por 6 semanas.

A formação do gel a partir da interação da água com as mucilagens reduzem o esvaziamento gástrico e o apetite (SHILLER, 2001; WHO 1999). Rigaud *et al.* (1998) avaliou esse achado sobre a saciedade em dietas de baixa caloria e verificou que o aumento na viscosidade do alimento ao entrar em contato com as fibras solúveis, reduz a interação entre os nutrientes e as enzimas digestivas, induzindo um retardo na absorção de alguns substratos energéticos pelo intestino.

Dentre algumas substâncias que têm sua absorção prejudicada pelo psyllium estão os lipídeos e a glicose. Anderson *et al.* (1999) observou em pacientes com diabetes tipo II redução da glicose pós prandial e nas concentrações dos lipídeos séricos. Metanálise de 8 estudos incluindo 384 pessoas tomando 10,2g de psyllium encontraram uma diminuição de 4% no colesterol total, 7% de LDL colesterol e 6% para relação apo B com apo A-I comparado com placebo (ANDERSON, 2000).

Formulações contendo psyllium são consumidas diariamente por 4 milhões de americanos. Um dos motivos dessa procura é prevenção de câncer de cólon (JUARRANZ, 2002; SINGH, 2007). Estudos epidemiológicos correlacionam maior ingestão de fibra alimentar com menor incidência de várias doenças como câncer de cólon e de reto, câncer de mama, diabetes, aterosclerose, apendicite, doença de Crohn, síndrome de cólon irritado, hemorróidas e doença diverticular (SGARBIERI; PACHECO, 1999)

De acordo com as orientações do fabricante as indicações do Metamucil® estão relacionadas à prevenção da prisão de ventre, que é mais propícia de aparecer em situações de tensão, estresse, no período pré-menstrual e durante a gravidez. Não deve ser administrada em casos de obstrução intestinal, impactação fecal bem como em casos de sangramento retal, dor abdominal, náusea ou vômito bem como frente a suspeita de megacólon de etiologia chagásica, apendicite, dor ou dificuldade para engolir, fecaloma, ulceração intestinal (JAFRI; PASRICHA, 2003).

O produto Metamucil® está disponível pode ser encontrado em potes de 147 g e em sachês de 5,85 g. A cada 5,85 g contém mucilóide hidrófilo de *Psyllium plantago* e ingredientes inativos como aspartame, ácido cítrico, FD&C amarelo No. 6 (CI 15985), essência de laranja e maltodextrina.

Pode causar reações alérgicas, incluindo asma e anafilaxia em pessoas sensíveis que inalem ou ingiram o produto (SHILLER, 2001). Cólica abdominal, diarreia, falta de apetite, náusea, obstrução esofagiana ou intestinal (em pacientes com estreitamento do esôfago ou se o pó for usado sem água) e vômitos podem ser observados durante o tratamento (WHO, 1999).

JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Apesar da ampla utilização em todo o mundo do sene para alívio dos sintomas de constipação, poucos são os ensaios clínicos que avaliam sua segurança e/ou eficácia especialmente em associações com outros fitoterápicos como acontece no Tamarine®, seja em voluntários saudáveis (Fase I) ou em pacientes com constipação intestinal funcional (Fase III).

Seguindo as determinações da ANVISA, esse trabalho testará em seres humanos sua segurança e eficácia terapêutica comprovando cientificamente seu uso popular e garantindo legalmente seu direito de registro e comercialização junto ao Ministério da Saúde.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar em seres humanos a segurança e eficácia farmacológica do fitoterápico Tamarine®.

3.2 Objetivos específicos

- Desenvolver e validar um método cromatográfico para a detecção de marcadores químicos do fitoterápico Tamarine®.
- Avaliar a segurança da administração crônica do Tamarine® em voluntários saudáveis (Estudo Fase I) através da análise através de parâmetros bioquímicos hematológicos e clínicos.
- Avaliar a eficácia farmacológica do fitoterápico Tamarine® em pacientes com constipação intestinal funcional (Estudo Fase III).
- Traçar um perfil da alimentação dos portadores de constipação funcional crônica e dos diversos tipos de tratamento realizados anteriormente.

MATERIAIS E MÉTODOS

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Etapa analítica

A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) acoplada ao detector de Arranjos de Diodos de Ultravioleta (UV/VIS), é utilizada como método eficiente de análise qualitativa e/ou quantitativa de matrizes orgânicas de diferentes graus de complexidade. Os picos identificados nos cromatogramas, gerados a partir de corridas analíticas utilizando-se HPLC-UV/VIS, são relacionados às substâncias orgânicas presentes no fitoterápico. Cada pico no cromatograma é caracterizado pelo valor numérico de seu tempo de retenção (T_R) e área relativa (**A**).

Esse método foi empregado para na identificação dos constituintes presentes nas cápsulas e no estudo de estabilidade de longa duração da geléia Tamarine®.

4.1.1 Reagentes

No quadro 2 estão relacionados os reagentes e solventes utilizados neste estudo.

Quadro 2 - Reagentes e solventes utilizados na análise cromatográfica da geléia Tamarine®

Descrição	Fabricante/Lote	Finalidade
Hexano ACS	Tedia Company/212061	Extração líquido-líquido
Diclorometano ACS	Tedia Company/110126	Extração líquido-líquido
Acetato de etila ACS	Tedia Company/106116	Extração líquido-líquido
n-Butanol ACS	Tedia Company/205027	Extração líquido-líquido
Acetonitrila-grau HPLC	J.T. Baker/X46C76	Preparo de fase móvel
Água Ultra pura (Milli-Q)	-	Preparo de fase móvel
Metanol-grau HPLC	Tedia Company /304112	Dissolução de amostra
Ácido fórmico 88%	J.T. Baker/X06467	Preparo de fase móvel

4.1.2 Condições de Análise

4.1.2.1. Condições Cromatográficas

As corridas cromatográficas foram realizadas em uma coluna analítica Shimadzu Shim-pack C8 5 μm (4,6 x 150 mm) com pré-coluna Shimadzu Shim-pack C8 5 μm (4 x 10 mm). A pressão do sistema variou conforme a composição do gradiente, porém, seu valor máximo não ultrapassou 73 kgf. A coluna foi operada a uma temperatura de 40°C. A eluição foi realizada através de gradiente linear binário programado, iniciando-se com a mistura água/acetonitrila (95:5) até acetonitrila puro em 50 minutos de corrida analítica. O fluxo da fase móvel foi de 0,8 mL/min e o volume de injeção, 20 μL .

4.1.2.2. Condições de Detecção UV/VIS

Operando-se o detector UV/VIS Shimadzu / SPD-10A VP a 254, 280, 320 e 545 nm, determinou-se que o melhor perfil de absorção em ultravioleta (UV) foi a 254 nm. Os parâmetros de interface foram otimizados, de forma a fazer com que os cromatogramas exibissem alturas integradas consistentes, bem como uma razão satisfatória entre o sinal e o nível de ruído.

4.1.3 Preparo de Soluções

4.1.3.1. Preparo da Fase Móvel

Todas as soluções foram preparadas de acordo com a necessidade e substituídas diariamente para uma nova seqüência de corridas analíticas.

Tendo em vista que o sistema de eluição foi por gradiente binário, foram preparadas soluções de água Milli-Q acidificada (pH = 3,5), através da adição de 20 µL de ácido fórmico 88% para cada 500 mL de água (solução A). Utilizou-se acetonitrila grau HPLC (solução B) como componente orgânico do gradiente. O componente aquoso do gradiente foi filtrado em membrana HA (éster de celulose), com 0,5 µm de poro e 47 mm de diâmetro, com auxílio de uma bomba de vácuo. Já o componente orgânico foi filtrado em membrana FH Durapore (PTFE), com 0,5 µm de poro e 47 mm de diâmetro, com auxílio de uma bomba de vácuo.

4.1.3.2 Preparo de Solução para Dissolução de Amostras

Para dissolução de cada amostra foram preparados 10 mL de uma solução metanol grau HPLC / água Milli-Q (7:3).

4.1.4 Preparo de Amostras para Análises

4.1.4.1. Preparo das amostras das cápsulas de Tamarine®

As amostras das cápsulas de Tamarine® utilizadas nesse estudo foram obtidas a partir do lote mostrados no quadro 3. Na preparação de cada amostra analisável foram pesados 10 mg do material da cápsula de Tamarine®, dissolvidos em 10 mL da solução metanol grau HPLC/água Milli-Q (7:3) em tubo de ensaio.

Quadro 3 - Lotes das cápsulas de Tamarine® analisadas

Nº do Lote	Data de fabricação	Data de vencimento	Classificação do lote
01404	06/2004	06/2006	Lote zero
02104	09/2004	09/2006	Lote zero
02204	09/2004	09/2006	Lote zero
01202	07/2002	07/2004	Lote 2 anos
02002	11/2002	11/2004	Lote 2 anos
02102	11/2002	11/2004	Lote 2 anos

4.1.4.2 Preparo das amostras da geléia Tamarine®

As amostras da geléia Tamarine® utilizadas foram obtidas a partir de três lotes recém fabricados (Lotes zero) e três lotes com dois anos de fabricação (Lotes 2 anos), como mostrado no quadro 4. Para obtenção das frações a serem analisadas foi empregada a técnica de extração líquido-líquido com solventes orgânicos de diferentes polaridades.

Quadro 4 - Lotes analisados da geléia Tamarine®

Nº do Lote	Data de fabricação	Data de vencimento	Classificação do lote
09904	08/2004	08/2006	Lote zero
12404	10/2004	10/2006	Lote zero
12904	10/2004	10/2006	Lote zero
14302	10/2002	10/2004	Lote 2 anos
14402	10/2002	10/2004	Lote 2 anos
14602	10/2002	10/2004	Lote 2 anos

4.1.4.3 Extração das Amostras com Solventes Orgânicos

Uma alíquota de 5,0g da geléia Tamarine® foi dissolvida em 60 mL (q.s.p) de água Milli-Q que após agitação por cerca de 2 minutos em misturador Vortex, foi acondicionada em funil de separação de 125 mL e extraída cinco vezes seguidas com 30 mL de hexano. A fase aquosa resultante, foi extraída cinco vezes seguidas, com 30 mL de diclorometano (CH_2Cl_2) e depois 30 mL de acetato de etila. Por fim, a fase aquosa, foi submetida a cinco extrações seguidas de 30 mL de n-butanol. A fração n-butanólica obtida foi tratada com sulfato de sódio (Na_2SO_4) anidro para remoção de água residual; filtrada e seca sob atmosfera de nitrogênio (N_2), utilizando-se um secador de amostras do tipo Dri-block à 40 °C.

4.1.4.4 Preparo de Amostra para Injeção no HPLC

As soluções das amostras da geléia Tamarine® foram preparadas nas concentrações de 500 µg/mL, obtidas a partir da dissolução de alíquotas de 10 mg das frações n-butanólicas em 20 mL da solução metanol/água Milli-Q (7:3).

As soluções das amostras das cápsulas de Tamarine® obtidas foram diluídas com a solução metanol grau HPLC/água Milli-Q (7:3) na razão v/v 1:2 mL e acondicionadas em microvials de vidro de 300 µL.

4.1.4.5 Preparo de Amostras dos “Ativos” utilizados no perfil cromatográfico das cápsulas de Tamarine®

Foram pesados, separadamente, 10 mg de amostra dos principais “ativos” liofilizado (*Cassia angustifolia*, *Tamarindus indica*, *Cassia fistula*) e dissolvido em 10 mL da solução metanol grau HPLC/água Milli-Q (7:3) em tubos de ensaio e agitados no por 2 minutos. As soluções foram aspiradas, filtradas e acondicionadas em microvials de vidro de 300 µL para os estudos de validação intra e interdia.

4.1.5 Protocolo de Validação Analítica para a Geléia Tamarine®

Testes de estabilidade de produtos farmacêuticos são exigidos no registro de fitoterápicos (BRASIL, 2002, 2004b, 2005). Deve ser empregada metodologia descrita em farmacopéia, formulários oficiais ou metodologia validada. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento e controle de qualidade.

Na validação do método proposto, a precisão e a reprodutibilidade das corridas analíticas foram avaliadas através das análises intra e interdia, realizadas com amostras do lote 12904. Confirmada a aplicação do método proposto, a seguiu-se com as corridas dos lotes recém-fabricos e fabricados a dois anos.

4.1.5.1 Validação Intradia

Após a corrida analítica do lote 12904 escolheu-se aleatoriamente cinco dos picos gerados com seus respectivos tempo de retenção (T_R) e áreas relativas (A). O mesmo lote foi submetido ao mesmo procedimento mais quatro vezes para cálculo do coeficiente de variação. Esse parâmetro avalia a precisão do método utilizando dos valores médios de T_R e A obtidos nas corridas que deverão apresentar valores $\leq 15\%$.

As médias dos tempos de retenção e das áreas relativas dos picos selecionados para as cinco corridas analíticas foram calculadas a partir de planilha eletrônica gerada no programa Excel 2002 da Microsoft, de onde se obteve a Média Aritmética das corridas (M) e o Desvio Padrão (DP) das médias. O Coeficiente de Variação (CV) foi obtido pela fórmula $f_x = \text{SOMA}(DP/M)*100$.

4.1.5.2. Validação Interdia

A avaliação da precisão em dias diferentes permitiu verificar a segurança do método, no que diz respeito a variabilidade entre os dias da sua execução. Tais

variações podem ser relacionadas a aspectos operacionais humanos, diferenças nos reagentes e nos solventes. A metodologia seguiu as mesmas recomendações observadas na validação intradia.

4.1.5.3 Análise cromatográfica dos lotes da geléia Tamarine® recém produzidos e após 2 anos de fabricação

Considerando que o coeficiente de variação intra e interdia do lote piloto tenham apresentado valores inferiores a 15%, o método pode ser aplicado para avaliar os demais lotes. A análise dos lotes 09904, 12404 e 12904 recém fabricados (lote 0) e de lotes 14302, 14402 e 14602 após 2 anos de fabricação da geléia Tamarine® possibilitaria a investigação do perfil cromatográfico do fitoterápico durante o seu período máximo de validade.

O Coeficiente de Variação (**CV**) dos valores médios, dos tempos de retenção e áreas relativas escolhidos na validação intra e interdia, foram novamente empregados como parâmetro de precisão. Para determinação da precisão intralote, foram descritas as mesmas recomendações já descritas nas validações intra e interdia.

4.1.6 Normas de Segurança

Todas as etapas de elaboração e execução do método foram realizadas empregando-se os equipamentos de proteção individual (EPIs) como aventais, luvas, máscaras e óculos de proteção. Foram seguidas as normas de segurança laboratorial bem como os procedimentos adequados para a eliminação de resíduos.

4.2 Etapa clínica: considerações gerais

4.2.1 Aspectos Éticos

Os projetos de pesquisa, com os protocolos clínicos de estudo dos estudos de toxicologia e eficácia e os termos de consentimento livre e esclarecido foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, credenciado pelo Conselho Nacional de Saúde/MS (ANEXOS A e B). Nenhuma das etapas dos ensaios clínicos foi iniciada antes da aprovação do protocolo experimental pelo Comitê de Ética e todos os consentimentos dos voluntários foram obtidos por escrito após orientação sobre riscos e benefícios dos estudos.

Os ensaios clínicos realizados foram conduzidos de acordo com a Declaração de Helsinque (1964) e as revisões de Tóquio (1975), Veneza (1983), Hong Kong (1989), Somerset Oeste (1996) e Edimburgo (2000), assim como as regulamentações locais (Resoluções 196/96 e 251/97 do CNS-MS).

Todos os investigadores e instituições envolvidas se comprometeram a permitir a realização de atividades de monitoria por parte do patrocinador; auditorias oficiais, revisão por parte do Comitê de Ética em Pesquisa e inspeção pelos órgãos governamentais envolvidos, proporcionando, caso seja necessário, o acesso aos dados brutos, única e exclusivamente para fins relacionados ao estudo. Não obstante, este direito de acesso implica a anuência dos envolvidos aos aspectos de confidencialidade dos dados. As informações assim obtidas somente poderão ser utilizadas para os fins diretos das atividades que estiverem sendo exercidas, mantendo-se mesmo assim o sigilo quanto à identidade dos voluntários.

Os voluntários que participaram da etapa de toxicologia clínica, por não se beneficiarem do tratamento recebido, foram ressarcidos para compensar às despesas e tempo despendido durante o estudo. Aqueles que participaram do estudo de eficácia terapêutica, não receberam ressarcimento, pois se beneficiavam do tratamento empregado, entretanto, recebiam ajuda para deslocamentos nos dias visitas e exames. Em ambos os casos os voluntários ficaram sob cobertura de um

seguro de vida, para casos de morte, invalidez permanente e acidentes relacionados ou não ao ensaio clínico.

4.2.2 Instalações

Todas as etapas desse trabalho foram desenvolvidas na Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

A Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, credenciada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, dispõe de uma estrutura assistencial própria que consiste de salas para consultório, enfermarias, posto de enfermagem perfazendo um total de 25 leitos, destinados exclusivamente para ensaios clínicos e fármaco-clínicos, além de toda infra-estrutura para internamento de voluntários. Está equipada com 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.

A UNIFAC ainda possui um setor responsável pelo desenvolvimento de ensaios analíticos, tendo a sua área física distribuída entre laboratórios de equivalência farmacêutica, ensaios bioanalíticos e bioequivalência; salas de preparo de amostras, suporte, apoio, pesagem e Núcleo da Garantia da Qualidade.

Os estudos analíticos utilizam equipamentos de alta tecnologia, que permitem o desenvolvimento de metodologias capazes de atender o escopo ao qual a UNIFAC se destina. Dentre esses equipamentos destacam-se: Sistemas de Cromatografia Líquida, Espectrômetro de Massa, Aparelhos de Dissolução, Desintegração, Friabilidade e Durômetro, Espectrofotômetro de UV-VIS.

4.2.3 Especialidades Farmacêuticas

Todas especialidades farmacêuticas empregadas nos estudos de toxicologia e eficácia terapêutica (Figura 4) foram enviadas a Unidade de Farmacologia pela Barrenne Indústria Farmacêutica Ltda. Os lotes das formulações avaliadas com as datas de fabricação e validade estão descritos no quadro abaixo.

Quadro 5 - Especificações das formulações empregadas na avaliação da segurança e eficácia da geléia Tamarine®.

	Medicamentos	Lote	Validade
Toxicologia clínica	Tamarine®	27700	06/2005
Eficácia Terapêutica	Tamarine®	06604	05/2006
	Metamucil®	33444RD1	10/2005

A geléia Tamarine® e o Metamucil® contêm concentrações padronizadas de cada um dos seus princípios ativos. A descrição de sua composição com as concentrações dos constituintes estão descritos nos quadros 6 e 7.



Figura 4 - Formulações empregadas nos estudos de toxicologia e eficácia terapêutica da Tamarine®.

Quadro 6 - Composição do Metamucil® elaborado pela Procter & Gamble Manufacturing

Nome	Metamucil®	
Apresentação	Pó (granulado)	
Composição em 1 envelope	<i>Plantago ovata</i> Forsk	5,85g

Quadro 7 - Composição da geléia Tamarine® elaborada pela Barrenne Indústria Farmacêutica Ltda.

Nome	TAMARINE®	
Apresentação	Geléia	
Composição em 5g (1 colher)	<i>Cassia angustifolia</i>	400 mg
	<i>Cassia fistula</i>	19,5 mg
	<i>Tamarindus índice</i>	19,5 mg
	<i>Coriandrum sativum</i>	9 mg
	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	4 mg

4.3 Toxicologia clínica da geléia tamarine®: estudo fase i

4.3.1 Amostra

O estudo foi realizado com uma amostra de 24 voluntários saudáveis de ambos os sexos, (12 homens e 12 mulheres) adultos com idade de 18 a 50 anos de acordo com metodologia descrita por Moraes e colaboradores (2004).

4.3.2 Delineamento Experimental

O ensaio clínico realizado foi do tipo aberto, onde investigador e paciente tinham conhecimento do que estava sendo administrado e não randomizado, já que todos os voluntários foram expostos à mesma substância em investigação e cada voluntário foi considerado controle dele mesmo.

Após da seleção, os voluntários receberam 5 g da geléia Tamarine® por 28 dias consecutivos. A cada semana de tratamento, bem como uma semana após a suspensão do fitoterápico, os voluntários passaram por uma completa avaliação clínica e laboratorial (Figura 5).

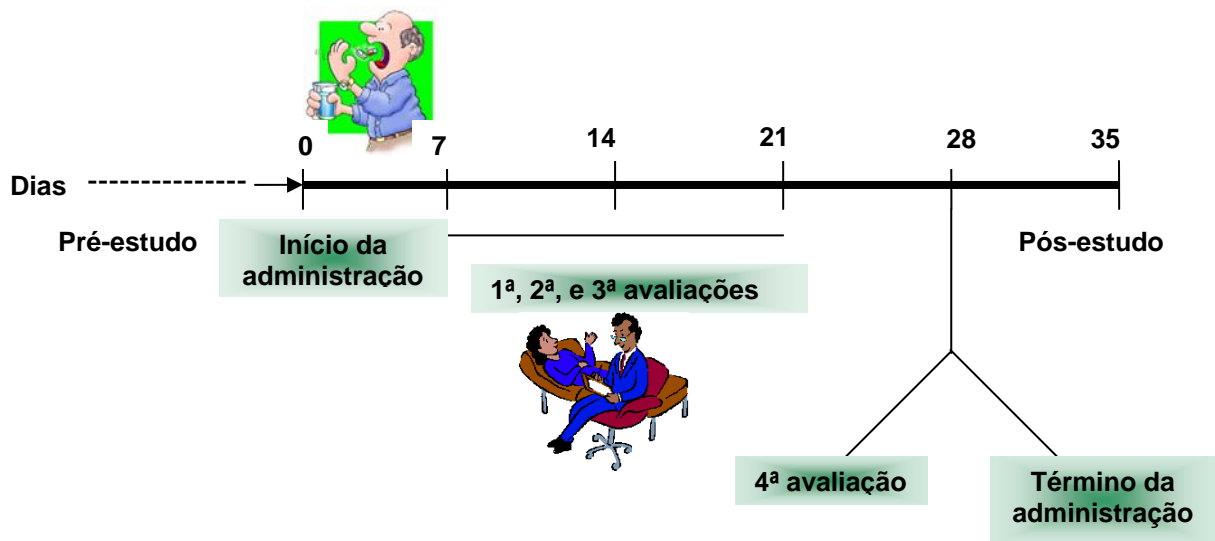


Figura 5 - Representação esquemática do delineamento experimental da toxicologia da geléia Tamarine®.

4.3.3 Seleção dos Voluntários

4.3.3.1 Entrada do Voluntário no Estudo

Os voluntários foram aceitos no estudo somente quando considerados saudáveis, como determinado pela história médica, exame físico e os exames laboratoriais que antecederam o início do estudo. Os voluntários realizaram eletrocardiograma (ECG), na avaliação inicial (pré-estudo), e sete dias após o término estudo (pós-estudo). Após confirmação da higidez, os voluntários foram esclarecidos de todas as dúvidas restantes e, os que concordaram, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participação no estudo.

Os seguintes exames laboratoriais foram realizados: Análise hematológica: hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de leucócitos, contagem de plaquetas. Análise Bioquímica: uréia, creatinina, bilirrubina, proteína total, albumina, glicemia, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase (AST/TGO), alanina aminotransferase (ALT/TGP), colesterol total, triglicérides, ácido úrico, gama glutamil transferase (γ GT), tempo de protrombina (TP), tempo parcial de tromboplastina ativada (TPTA), sódio e potássio. Urina: Sumário de Urina. Análise Sorológica para: hepatite B, hepatite C, HIV e parasitológico de fezes foram realizados somente antes do estudo. A sorologia para gravidez, Beta-HCG, foi realizada para as mulheres no pré-estudo e pós-estudo.

Os voluntários foram submetidos aos exames acima citados antes do início do estudo, ao final de 7, 14, 21 e 28 dias de tratamento. No vigésimo oitavo dia, o tratamento foi interrompido e depois de uma semana, uma nova avaliação médica foi realizada.

4.3.3.2 Critérios de Inclusão

Os seguintes critérios foram satisfeitos para que os voluntários participassem do estudo:

- Homem ou mulher com idade entre 18 a 50 anos.
- Voluntário com índice de massa corpórea (IMC) maior ou igual a 19 e menor ou igual a 30.
- Boas condições de saúde ou sem doenças significativas, a juízo médico, de acordo com as regras definidas no Protocolo, e avaliações a que foram submetidos: história clínica, medidas de pressão e pulso, exame físico, psicológico, ECG e exames laboratoriais complementares.
- 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 ensaio, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.3.3.3 Critérios de Exclusão

A presença de qualquer um dos seguintes critérios excluiu o voluntário do estudo:

- Gravidez ou lactação.
- Os resultados dos exames laboratoriais complementares fora dos valores considerados normais ($\pm 10\%$), a menos que fossem considerados clinicamente irrelevantes;
- Participação de qualquer estudo experimental ou ingestão qualquer droga experimental dentre dos três meses do início deste estudo;

- Uso de medicação regular dentro das 2 semanas que antecederam o início deste estudo, ou fez uso de qualquer medicação uma semana antes do início deste estudo;
- Internação por qualquer motivo até 8 semanas antes do início deste estudo;
- História de abuso de álcool ou drogas, ou uso bebidas alcoólicas nas 48 horas que antecederam o período de início do estudo;
- História de doença hepática, renal, epiléptica; hipo ou hipertensão de qualquer etiologia que necessite de tratamento farmacológico; tem história ou teve infarto do miocárdio, angina e/ou insuficiência cardíaca;
- Doou ou perdeu 450 mL ou mais de sangue dentre dos três meses que antecederam ao estudo;
- Tem qualquer condição que a impede de participar do estudo pelo julgamento do investigador.

4.3.3.4 Critérios para retirada do estudo

Após seleção e início do tratamento os voluntários poderiam ser retirados do estudo caso apresentassem efeitos adversos sérios a droga estada, ou por razões outras como indisponibilidade, intolerância aos procedimentos adotados, doença intercorrente requerendo medicação que alterasse a atividade intestinal, ou pela simples razão do voluntário não desejar continuar no estudo por razões pessoais bem como qualquer condição que o impeça de continuar pelo julgamento do investigador.

4.3.4 Administração do Fitoterápico

Os voluntários compareceram diariamente ao ambulatório da Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade, onde 5 g da geléia Tamarine® (lote 27700), fornecida pela Barrenne Indústria Farmacêutica Ltda. foram administradas por um

dos investigadores por via oral, seguida da ingestão de 200 mL de água por 28 dias consecutivos.

A cada administração de Tamarine®, foram verificados os sinais vitais (pressão arterial e pulso radial). Durante todo o período de administração do medicamento, os voluntários tiveram acompanhamento e assistência médica especializados. Os voluntários permaneceram em suas atividades rotineiras, assim como, mantiveram as suas dietas gerais normais.

4.3.5 Eventos Adversos

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) reação adversa a medicamentos (RAM) representa qualquer alteração prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico e/ou tratamento de alguma enfermidade (MAGALHÃES; CARVALHO, 2001).

Qualquer evento adverso ocorrendo durante o período de estudo, foi registrado em detalhes na página apropriada para relato de evento adverso, independente de estarem ou não relacionadas com a administração do fitoterápico. As perguntas realizadas para saber se os voluntários tiveram algum evento adverso foram limitadas a perguntas gerais, tais como: "Como vai você?" Foi solicitado ao voluntário que relatasse qualquer evento adverso, o dia da manifestação e se foi necessário usar medicação adicional.

Os eventos adversos foram classificados quanto à intensidade como leve, quando facilmente tolerado; moderado, desagradável o bastante para interferir nas atividades cotidianas; e severo, se impossibilita à realização das atividades cotidianas normais.

Para a classificação dos eventos adversos, quanto à relação de causalidade, foram utilizados os critérios descritos a seguir propostos por Guzzo (2004).

O evento é atribuído quando: (1) existem informações científicas prévias sobre o evento; (2) provas com evidências objetivas (exames laboratoriais, pressão

arterial e outros) ou subjetivas (clínicas); (3) o evento apareceu com seqüência temporal plausível após a administração do medicamento; (4) não há fatores alternativos que podem ter causado o evento observado; (5) houve melhora clínica plausível após a retirada do medicamento (após eliminação) ou pela administração de um antagonista; (6) o voluntário já apresentou reação semelhante com o uso do mesmo medicamento ou com o uso de medicamentos do mesmo grupo farmacológico ou (7) a reação reapareceu quando se re-administrou o medicamento.

O evento é provável quando: (1) existem informações científicas prévias sobre o evento; (2) provas com evidências objetivas (exames laboratoriais, pressão arterial e outros) ou subjetivas (clínicas); (3) o evento apareceu com seqüência temporal plausível após a administração do medicamento; (4) não há fatores alternativos que podem ter causado o evento observado, ou (5) houve melhora clínica plausível após a retirada do medicamento (após eliminação) ou pela administração de um antagonista, porém (1) o voluntário não apresentou reação semelhante com o uso do mesmo medicamento ou com o uso de medicamentos do mesmo grupo farmacológico e (2) a reação não reapareceu quando se re-administrou o medicamento.

O evento é possível quando: (1) existem informações científicas prévias sobre o evento; (2) provas com evidências objetivas (exames laboratoriais, pressão arterial e outros) ou subjetivas (clínicas); (3) o evento apareceu com seqüência temporal plausível após a administração do medicamento, entretanto (4) há fatores alternativos que podem ter causado o evento observado; (5) não há melhora clínica plausível após a retirada do medicamento (após eliminação) ou pela administração de um antagonista; (6) o voluntário não apresentou reação semelhante com o uso do mesmo medicamento ou com o uso de medicamentos do mesmo grupo farmacológico e (7) a reação não reapareceu quando se re-administrou o medicamento.

O evento é classificado como não atribuído quando: (1) não existem informações científicas prévias sobre o evento; (2) não há provas com evidências objetivas (exames laboratoriais, pressão arterial e outros) ou subjetivas (clínicas); (3) o evento apareceu com seqüência temporal improvável após a administração do

medicamento; (4) há fatores alternativos que podem ter causado o evento observado; (5) não há melhora clínica plausível após a retirada do medicamento (após eliminação) ou pela administração de um antagonista; (6) o voluntário não apresentou reação semelhante com o uso do mesmo medicamento ou com o uso de medicamentos do mesmo grupo farmacológico e (7) a reação não reapareceu quando se re-administrou o medicamento.

4.3.6 Critérios de Toxicidade

Durante o período de administração da geléia Tamarine® e sete dias após sua suspensão, a toxicidade clínica desse fitoterápico foi avaliada através da monitorização de sinais clínicos e laboratoriais.

As análises laboratoriais investigavam possíveis alterações nas funções hepáticas, renal, cardíacas, hematológicas e metabólicas. A possível toxicidade da droga em estudo foi avaliada comparando os valores individuais obtidos a cada semana com os valores de referência apresentados pelo laboratório para cada parâmetro.

Os critérios de toxicidade para exames laboratoriais e para eventos adversos empregados pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2004) também foram utilizados a fim de quantificar a gravidade de possíveis alterações apresentadas pelos voluntários ao longo do tratamento.

4.3.7 Estatística

A análise estatística dos dados foi feita por meio de análise variância (ANOVA) seguida do teste Dunnet, utilizando-se Microsoft Excel Version 7.0 e Graph Pad Prim Version 3.02. As médias dos valores obtidos para cada exame laboratorial durante o ensaio clínico em cada período de avaliação foram comparadas com as obtidas antes do início do tratamento. Valores dos pacientes de sexo feminino e masculino tiveram suas análises separadas, pois, para vários

parâmetros os valores de referência são diferentes dependendo do sexo do paciente.

Medidas antropométricas obtidas após o ensaio clínico foram comparadas com as obtidas no período pré-estudo pelo teste T de Student. O nível de significância adotado na análise foi de $P < 0,05$.

4.4 Eficácia terapêutica da geléia tamarine® em pacientes com constipação intestinal funcional

4.4.1 Amostra

Foi selecionada e randomizada uma amostra de 142 pacientes de ambos os sexos, portadores de constipação intestinal funcional crônica. Os candidatos interessados no tratamento procuraram espontaneamente a UNIFAC para obter informações ou para fazer a inscrição para o processo de seleção.

O recrutamento desses voluntários foi realizado por meio de cartazes distribuídos em vários setores da Universidade Federal do Ceará. Ambulatórios de gastroenterologia e de coloproctologia de hospitais públicos e particulares como do Hospital Walter Cantídio e Hospital do Exército de Fortaleza também encaminharam pacientes para avaliação e possível participação no estudo. Os meios de recrutamento citados acima foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Federal do Ceará.

4.4.2 Desenho do Estudo

O estudo foi delineado de forma a permitir que se obtivesse uma avaliação da eficácia clínica e a ocorrência de eventos adversos com o uso da geléia Tamarine®, utilizando o Metamucil® como controle positivo.

Trata-se de um estudo paralelo, aberto e com randomização pareada. O estudo adotou procedimentos de codificação cega para distribuir aleatoriamente os voluntários nos grupos de tratamento.

4.4.3 Seleção dos Voluntários

Os voluntários foram aceitos no estudo somente quando considerados aptos, a juízo dos pesquisadores, com base na história médica, e exames físicos e laboratoriais (Quadro 8) que antecederam a admissão no estudo.

Quadro 8 - Exames realizados no processo de seleção do estudo de eficácia terapêutica da geléia Tamarine®.

Categoria	Exames
Análise hematológica	Hemoglobina; hematócrito; contagem total e diferencial de leucócitos; contagem de glóbulos vermelhos; contagem de plaquetas.
Bioquímica	Creatinina, glicemia, TGO, TGP, sódio, potássio e cálcio.
Sorologia	Beta-HCG (para as mulheres no pré-estudo)
ECG	ECG padrão com 12 derivações

Os resultados dos exames de laboratório foram considerados “normais” quando dentro da faixa de normalidade declarada pelo laboratório. Para resultados numéricos, os valores até 10% fora da faixa de normalidade declarada serão ainda considerados como “normais”. No que se refere ao eletrocardiograma, serão aceitos aqueles achados específicos julgados como normais ou anormais não clinicamente significativos.

A pressão arterial foi considerada como normal dentro dos seguintes limites: 100-150 mmHg para a sistólica e 60-90 mmHg para a diastólica. O pulso dentro de 50-100 bpm será considerado normal.

4.4.3.1 Critérios de inclusão do voluntário

Foram incluídos no estudo voluntários de ambos os sexos com idade acima de 18 anos, portadores de constipação intestinal funcional crônica, com capacidade de conversar satisfatoriamente com o investigador e de cumprir as exigências do estudo, incluindo o preenchimento do diário do paciente.

Para garantir sua participação no ensaio clínico, o voluntário deveria ser capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos. A intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o protocolo também eram atitudes avaliadas nos candidatos, e que deveria ser confirmada mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os voluntários também deveriam ter caracterizado constipação de acordo com os Critérios de Roma II (THOMPSON *et al.*, 1999) investigados durante a realização da história médica, exame físico e análise do registro diário do paciente. Nesse diário o paciente deveria registrar durante uma semana seus hábitos intestinais e características da consistência das fezes. Nesse período o uso de medicamentos laxantes, pois os mesmos interferem nos parâmetros avaliados.

De acordo dos os critérios de Roma II o paciente é caracterizado como constipado quando apresentar duas ou mais das seguintes características nos últimos três meses:

- a) Menos de três evacuações por semana;
- b) Fezes duras ou de aspecto granuloso em pelo menos 25% dos movimentos intestinais,
- c) Sensação de evacuação incompleta ou obstrução anorretal em pelo menos 25% das evacuações;
- d) Dificuldade para evacuar em pelo menos 25% dos movimentos intestinais;
- e) Necessidade de manipulação digital para facilitar a saída das fezes.

4.4.3.2 Critérios de exclusão do voluntário

Os voluntários eram excluídos do estudo no caso de hipersensibilidade conhecida aos fármacos utilizados neste protocolo ou a compostos quimicamente relacionados bem como história de reações adversas graves. Pacientes com história de uso abusivo de laxantes ou de drogas/medicamentos ou álcool além do uso recente de outros medicamentos experimentais ou intenção de usá-los no decorrer do estudo também eram excluídos.

Alguns aspectos relacionados com estado de saúde dos voluntários também poderiam determinar a sua não participação. Mulheres grávidas ou lactentes eram automaticamente excluídas assim como história de doença significativa e/ou insatisfatoriamente controlada nos sistemas: cardiovascular, respiratório, renal, hepático, gastrintestinal, hematológico, neurológico, psiquiátrico ou outros, que pudesse comprometer a capacidade do paciente de participar do estudo até o fim.

Os resultados de exames laboratoriais ou achados eletrocardiográficos considerados clinicamente significativos para esse estudo e hospitalização por qualquer motivo nas seis semanas antecedentes ao início do estudo ou qualquer outra condição que o investigador julgue relevante para a não participação do estudo também eram levados em consideração.

4.4.3.3 Critérios de retirada do voluntário

Mesmo o voluntário apresentando todas as características necessárias para a participação no estudo, e iniciando o tratamento, ele poderia retirar-se do estudo a qualquer momento por razões pessoais (ou mesmo sem razão); por surgimento de eventos adversos a droga do estudo, indisponibilidade ou intolerância aos procedimentos do estudo.

O investigador também poderia determinar a retirada do voluntário do estudo no caso de resposta positiva à reavaliação de qualquer um dos critérios de

exclusão, não aderência às exigências do protocolo, eventos adversos e/ou sintomas ou sinais de possível toxicidade, uso das medicações proibidas, ou qualquer outra condição que, a juízo do investigador, seja do interesse para manutenção da saúde do voluntário.

4.4.4 Protocolo Experimental

Os voluntários participaram inicialmente de um processo de seleção, onde tiveram orientações sobre as condições nas quais seria desenvolvida a pesquisa clínica. Os que aceitaram as condições do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A).

Nesta etapa foi realizada uma avaliação médica, exame proctológico, coleta de sangue para análise laboratorial e eletrocardiograma. Os voluntários receberam um diário (APÊNDICE B) para preencher por um período de, no mínimo, uma semana a presença e gravidade de quaisquer sintomas da constipação além de uso de algum medicamento. O diário do paciente era acompanhado por uma escala visual de consistência das fezes para auxiliar os voluntários na identificação e caracterização correta das mesmas.

Não foi permitido uso de laxantes ou antiespasmódicos durante esta fase de seleção dos voluntários para evitar confusão na avaliação do diário, já que essas drogas têm conhecida ação sobre o peristaltismo intestinal e número de evacuações (QUAH *et al.*, 2006). O objetivo desse período teve foi avaliar a adesão dos pacientes antes do tratamento e fornecer uma medida dos sintomas na fase inicial do estudo (Figura 6).

Com no mínimo de sete dias após a visita inicial o paciente retornava para a próxima visita onde o investigador informava ao voluntário se o mesmo poderia participar do estudo a partir das análises do diário e do recebimento dos resultados dos exames e da análise clínica. Os que não cumpriam as orientações, não caracterizassem constipação, ou não preenchessem o diário corretamente, eram retirados do estudo. Os demais pacientes foram randomizados e receberam a

medicação e orientação para iniciar o tratamento à noite após sua última refeição noturna, também foram informados sobre as restrições de uso de medicamentos.

Após 14 dias de tratamento, os pacientes eram avaliados e, de acordo com as informações registradas no diário. Se apresentassem resposta ao tratamento eram classificados como respondedor e, passaria para mais 14 dias fazendo uso da medicação sorteada com a mesma dose do início do tratamento. Os que não apresentaram resposta satisfatória eram retirados do estudo. O período de tratamento foi de 28 dias seguidos durante as quais os voluntários retornavam a Unidade de Farmacologia Clínica para avaliação da resposta ao tratamento, investigação de eventos adversos e recebimento de medicação em quantidade suficiente para a etapa seguinte de tratamento.

Após 28 dias de tratamento, os pacientes realizavam uma avaliação médica e laboratorial. Nesse dia a administração era suspensa e o voluntário era orientado a continuar preenchendo o diário por mais uma semana até a última visita.

Uma semana após o último dia de administração os voluntários retornavam a Unidade de Farmacologia Clínica para entregar o diário de pós-estudo, realizar consulta médica e ser então, liberados do estudo. Nesta etapa o paciente era avaliado quanto aos resultados de exames laboratoriais, relatos de eventos adversos e avaliação subjetiva do tratamento. Nenhum ajuste de posologia foi permitido.

Pacientes respondedores que concluíram o estudo receberam após o término do ensaio clínico orientação dietética e medicação suficiente para mais dois meses de tratamento.

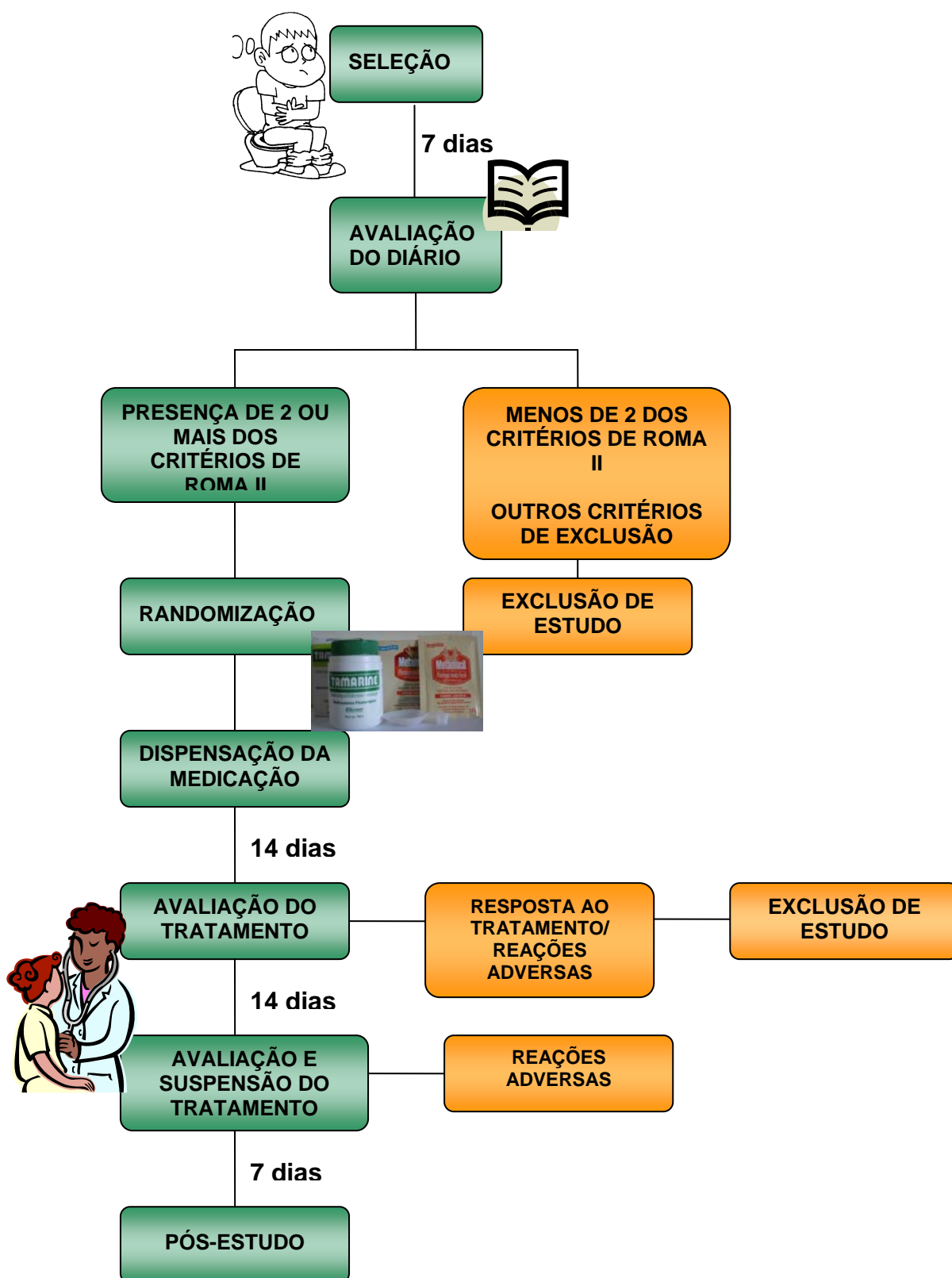


Figura 6 - Representação esquemática do protocolo experimental do estudo de eficácia terapêutica da geléia Tamarine® em portadores de constipação intestinal.

4.4.5 Posologia do Produto sob Investigação

Os voluntários que foram incluídos no estudo receberam no dia da randomização, medicamento suficiente para 14 dias de tratamento e foram orientados a fazer uso de suas medicações em dose única diária após última refeição noturna. Cada uma das administrações foi realizada de acordo com a randomização e a dose utilizada foi 5 g da geléia Tamarine® (1 colher medidora fornecida pelo fabricante) seguida de um copo de 200 mL de água ou 5,85 g de Metamucil® (1 envelope) dissolvidos em 200 mL de água.

4.4.6 Procedimentos para Contabilização das Medicações

Os voluntários do estudo receberam em cada visita a medicação necessária para duas semanas de tratamento, cujas embalagens eram devolvidas aos pesquisadores mesmo que estivessem vazias. Esse procedimento visava acompanhar a adesão do paciente ao tratamento e detectar possíveis erros na administração das formulações.

4.4.7 Avaliação da Eficácia do Tratamento

A eficácia do tratamento foi avaliada com base na melhora dos sintomas da constipação conforme anotações feitas pelo paciente no diário. Os pacientes registravam diariamente o número de evacuações e as informações sobre o aspecto geral das fezes como consistência, de acordo com a escala de consistência das fezes (LEWIS; HEATON, 1997) como ilustrada na figura 7.

As respostas exigidas diziam respeito a: frequência das evacuações e aspecto das fezes de acordo com a escala de consistência, obtidos em cada período de avaliação (14 e 28 dias de tratamento) e considerados como os parâmetros principais na análise. Tais valores eram comparados aos valores basais

obtidos na semana pré-tratamento e com os valores obtidos no grupo controle utilizando o Metamucil® como controle positivo.



Figura 7 - Escala de consistência das fezes

Fonte: Disponível em <http://www.gearability.com/wp-content/2007/04/nhs-stool-chart.gif>

Para avaliar aspectos globais da melhora clínica desses pacientes foi realizada uma análise subjetiva pelo investigador e pelos pacientes para testar a eficácia e tolerância do tratamento empregado. Nessa análise ambos atribuíam uma nota de 0 a 4 ao final da intervenção, que classificariam o tratamento como fraco, satisfatório, bom, muito bom ou excelente.

4.4.8 Restrições Durante o Estudo

4.4.8.1 Medicamentos

Todos os voluntários do estudo foram informados que qualquer medicamento, incluindo aqueles vendidos sem prescrição médica, não podem ser tomados de forma regular por no mínimo uma semana antes do início do estudo, salvo quando permitido pelo investigador clínico.

Durante a fase de administração da medicação, ficou proibido qualquer uso de drogas com ação laxante. A adesão e a restrição quanto ao uso de medicamentos foi realizada utilizando os registros feitos no diário do paciente.

Todavia, em caso de emergência, incluindo eventos adversos, o investigador clínico poderia decidir administrar medicações as quais considere absolutamente necessárias para o bem estar dos voluntários. Neste caso, o uso da medicação também deveria ser registrado.

Não foi usada medicação de resgate para aqueles pacientes que não responderam a qualquer uma das terapias empregadas. Caso o voluntário não apresentasse resposta, seria considerado não respondedor e teria o tratamento interrompido.

Os voluntários continuaram com as suas dietas normais, estando essas adequadas ou não para casos de pacientes portadoras de constipação intestinal crônica. A razão para essa conduta foi baseada no fato de que muitos dos casos de constipação funcional essas medidas dietéticas podem reduzir dos sintomas da constipação e se tornarem um fator de confusão na análise dos resultados.

4.4.9 Avaliação da Segurança das Formulações Testadas

Para fins de acompanhamento de segurança, os pacientes em tratamento foram observados durante o estudo visando à detecção de eventos adversos. As

perguntas realizadas para detectar os eventos adversos foram limitadas a perguntas gerais, tais como: "Como vai você?", para evitar induzir algum tipo de resposta. Também foi solicitado aos voluntários que relatassem aos investigadores qualquer evento adverso, quando este ocorreu bem como se houve necessidade de usar medicação adicional.

Um evento adverso é definido com qualquer ocorrência médica não desejada em um sujeito que esteja participando de uma investigação clínica ao qual já tenha sido administrada alguma das terapias vinculadas à investigação. Esta ocorrência não necessita ter uma relação causal com a terapia. Um evento adverso pode, portanto ser um sinal (incluindo achados anormais de exames ou sinais vitais) ou sintoma desfavorável e não intencional, ou uma doença temporalmente associada à terapia, relacionada ou não à terapia.

Sintomas de dor abdominais e de flatulência foram registrados no diário e avaliados separadamente de acordo com a seguinte escala funcional: 0 para ausência de sintomas e 1 para presença.

Qualquer outro evento adverso relatado foi registrado em detalhes no prontuário do paciente. Os detalhes incluem a descrição do evento utilizando terminologia médica precisa, informação sobre o momento em que começou sua duração e as ações médicas tomadas para afastar o evento adverso, bem como informações sobre o desfecho e qualquer outro dado adicional que a juízo do investigador possa ser relevante.

Para classificação dos eventos adversos, quanto à intensidade e causalidade, foram utilizados os critérios descritos anteriormente no estudo de toxicologia clínica.

4.4.10 Alimentação e Uso de Laxantes nos Candidatos ao Ensaio Clínico para Tratamento de Constipação Intestinal

4.4.10.1 Dieta

Essa etapa do estudo foi realizada utilizando-se o inquérito de “história alimentar” no qual se avaliou a dieta dos voluntários que procuraram tratamento farmacológico para constipação intestinal fossem randomizados ou não.

Foi registrada individualmente a ingestão habitual dos alimentos consumidos nas três principais refeições diárias (café da manhã, almoço e jantar), e a ingestão de líquidos bem como a quantidade aproximada dos mesmos durante o dia.

O teor aproximado de fibras encontrado nos alimentos foi obtido considerando os valores disponíveis tabelas nacionais (ANDRE; RODRIGUEZ; MORAES FILHO, 2000; FRANCO, 2005; PINHEIRO *et al.*, 2004) e embalagens de alguns alimentos. A estimativa da quantidade de fibras foi obtida considerando uma porção de 100g de cada alimento descrito já que não foram relatadas as quantidades em que os mesmos foram consumidos. Desse modo, os alimentos foram classificados quanto ao teor de fibras como: muito alto (7 g ou mais); alto (4,5 a 6,9 g); moderado (2,4 a 4,4 g) e baixo (menor que 2,4 g), de acordo com o critério de classificação de Matos e Martins (2000) adaptado do *Expert Advisory Committee on Dietary Fiber*.

A avaliação do consumo diário de líquidos foi obtida individualmente e cada voluntário relatava o seu consumo médio diário de todos os tipos de líquidos (água, refrigerantes, café, sucos, leite e chás). A coleta das informações foi feita de um modo padronizado no qual se utilizou como medida padrão um copo de 250 mL e xícaras de 150 mL e 50 mL.

4.4.10.2 Uso de Laxantes

A história de uso prévio de laxantes era obtida na avaliação de seleção dos voluntários onde os mesmos descreviam quando possível, os tipos de laxantes utilizados antes de iniciar o tratamento, o período de tratamento, quantidade utilizada e a informação sobre a existência de prescrição médica para tal. Posteriormente, esses fármacos foram divididos em suas respectivas classes farmacológicas e analisados quanto a possibilidade de irregularidades na sua utilização.

4.4.11 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 2 evacuações/ dia na FME entre os grupos tratados com Tamarine® ou Metamucil® (diferença clinicamente relevante) (KIENZLE-HORN *et al.*, 2006), considerando um erro tipo I (nível de significância) de 5% e um desvio padrão estimado em 3 evacuações/ dia. Assim para satisfazer tais requisitos, o tamanho ideal da amostra foi calculado em 48 pacientes em cada grupo. Considerando as perdas de seguimento que podem ocorrer nesse tipo de estudo, o tamanho final da amostra foi aumentado para 60 pacientes, em cada grupo.

As variáveis quantitativas, contínuas e discretas, foram inicialmente analisadas pelo teste de Kolmogorow - Smirnov para verificar a normalidade da distribuição. A estatística descritiva envolveu, então, o cálculo da média e desvio padrão (variáveis paramétricas) ou da mediana e intervalo interquartil (variáveis não paramétricas). Comparações entre os grupos de tratamento foram realizadas mediante o uso do Teste U de Mann-Whitney (dados não paramétricos). A comparação entre as fases de um mesmo tratamento utilizou-se a análise de

variância (ANOVA) para medidas repetidas, associada ao teste de Friedman, combinado com o teste de comparações múltiplas de Dunn. As variáveis ordinais foram analisadas pelo teste U de Mann-Whitney (comparações entre o grupo Tamarine® e Metamucil®).

A análise dos dados foi realizada utilizando-se dos programas Microsoft Excel Version 7.0 e Graph Pad Prim Version 3.02.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Etapa analítica

5.1.1 Identificação dos constituintes presentes na cápsula do Tamarine®

Os picos identificados nos cromatogramas, gerados a partir de corridas analíticas utilizando-se Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector de Arranjos de Diodos de Ultravioleta (HPLC-UV/VIS), são relacionados às substâncias orgânicas presentes no fitoterápico. Cada pico no cromatograma é caracterizado pelo valor numérico de seu tempo de retenção (TR) e área relativa (A).

Inicialmente, visando-se à utilização de um sistema de eluição isocrático, várias composições de fase móvel foram avaliadas, porém, mediante a complexidade das amostras testadas, somente por meio da eluição por gradiente obteve-se um padrão aceitável de resolutividade dos picos.

De acordo com os resultados obtidos, podemos concluir que o método analítico qualitativo se adequa as necessidades deste estudo, no que tange a identificação de substâncias presentes nas formulações de Tamarine® para controle de qualidade da matéria-prima e principalmente do produto acabado. A precisão e a reprodutibilidade do método foram avaliadas através das análises intradia, onde foi comprovada a validação do método.

Conforme mostrado nos cromatogramas da formulação da cápsula Tamarine® (Figura 8), foi observada uma maior concentração de picos entre os tempos de retenção de 10,0 a 30,0 minutos e um pico pouco intenso, porém, bastante resolvido com tempo de retenção de cerca de 5 minutos.

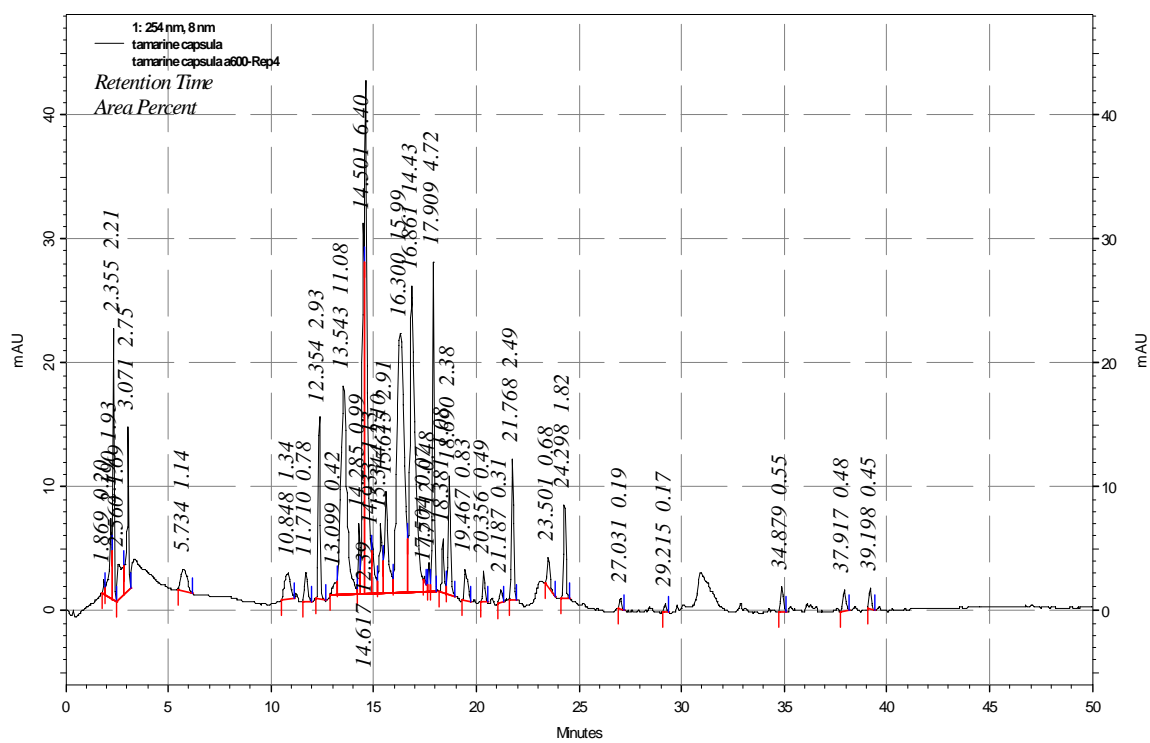


Figura 8 - Perfil cromatográfico dos cápsulas de Tamarine®

O “ativo” principal (*Cassia angustifolia*) revelou cromatogramas com perfis cromatográficos com vários picos na faixa de retenção de 10,0 a 37,0 minutos (Figura 9) semelhantes ao cromatograma da formulação da cápsula do Tamarine®. Nesse intervalo encontram-se os principais constituintes da formulação que são os glicosídeos antraquinônicos, especialmente os senosídeos A e B.

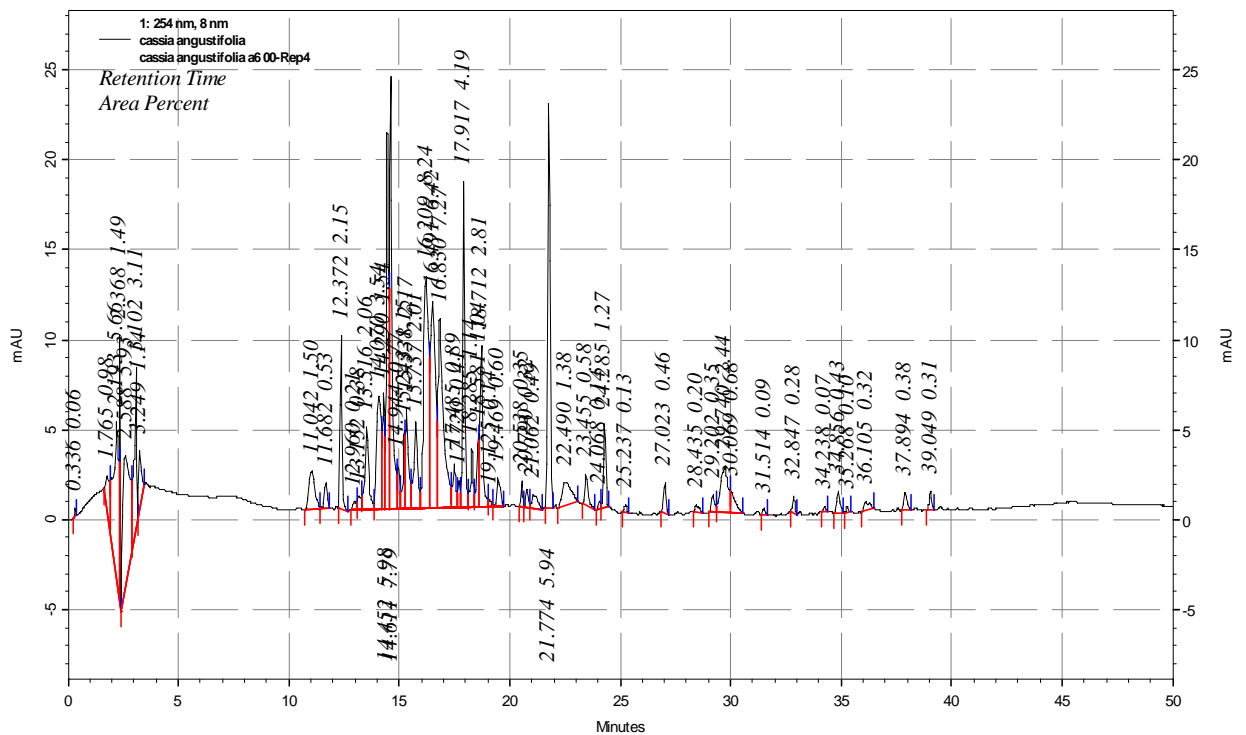


Figura 9 - Perfil cromatográfico da *Cassia angustifolia*

O “ativo” *Cassia fistula* revelou nos seus cromatogramas um pico em torno de 17,7 minutos (Figura 10) como sendo o pico do analito que permite a identificação qualitativa deste “ativo” na formulação da cápsula. Os demais picos exibidos, apresentam tempo de retenção semelhantes aos da *C. angustifolia*, característicos dos derivados antraquinônicos.

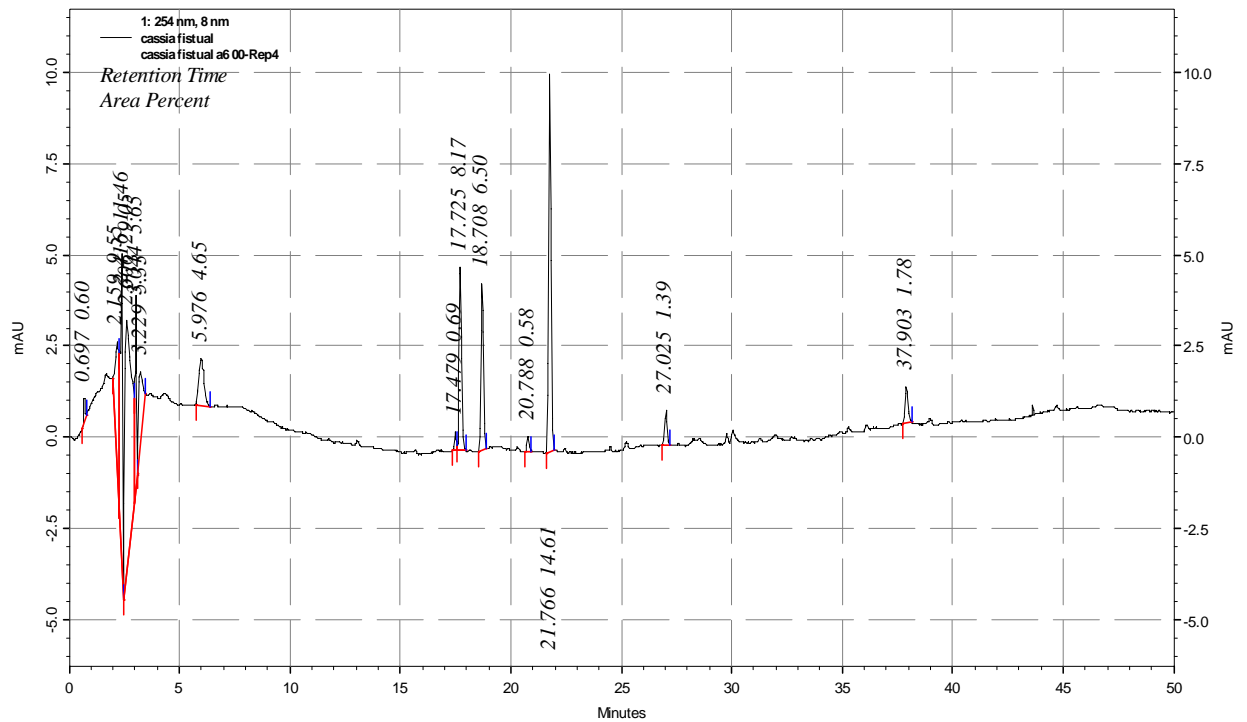


Figura 10 - Perfil cromatográfico da *Cassia fistula*

Nos cromatogramas do *Tamarindus indica*, foi observado um pico intenso em cerca de 5,8 minutos que foi considerado o principal pico do analito (Figura 11). O pico encontrado permitiu a identificação qualitativa desse “ativo” na formulação da cápsula do Tamarine® uma vez que o mesmo não se fez presente nos cromatogramas dos outros constituintes do Tamarine®, mas apenas nas amostras do liófilo do *Tamarindus indica*.

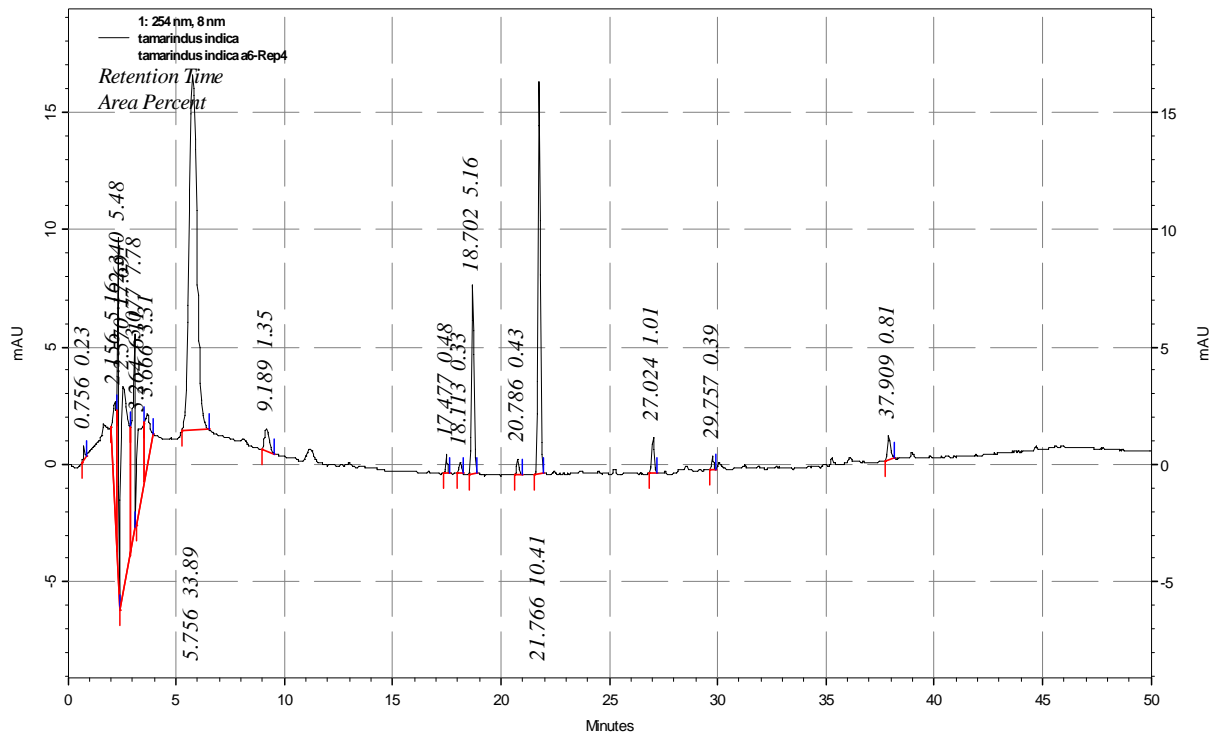


Figura 11 - Perfil cromatográfico do *Tamarindus indica*

5.1.2 Resultados do Protocolo de Validação do Método para Análise da Geléia Tamarine®

5.1.2.1 Validação Intradia

Após a corrida analítica do lote piloto escolheu-se cinco dos picos gerados a partir dos cromatogramas das análises intradia. Foram selecionados os picos com tempo de retenção (T_R) em: 11,6; 11,9; 12,7; 14,4; 14,7 e 17,2 minutos, com suas respectivas áreas relativas (**A**), para avaliação da precisão do método (Figura 12).

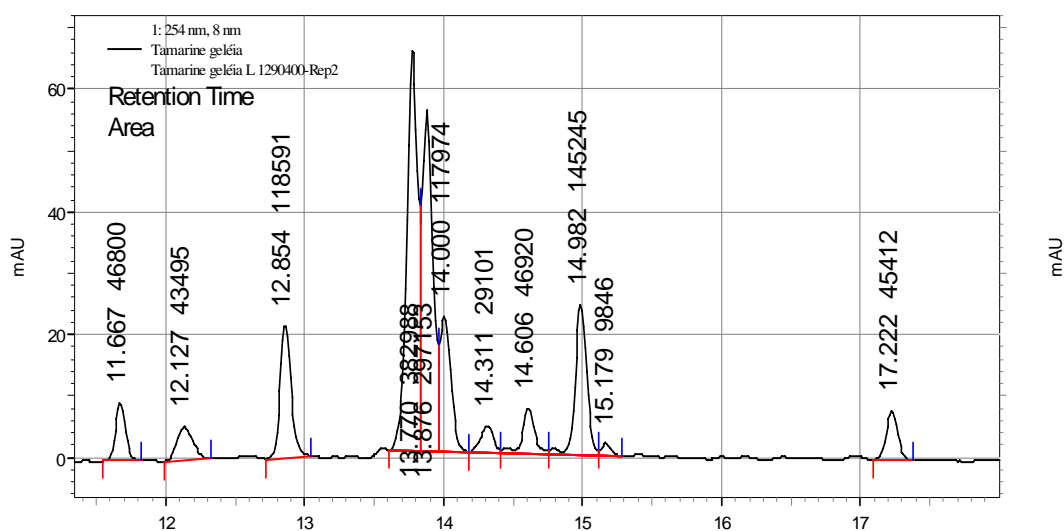


Figura 12 - Expansão do Cromatograma da Geléia Tamarine®- Lote 12904

Os valores calculados para os Coeficientes de Variação (CV) dos tempos de retenção e das áreas relativas não excederam 15%. Esses resultados confirmam a precisão do método adotado (Tabela 1).

Tabela 1 - Validação das Corridas Intradia/Interdia da Geléia Tamarine®- Lote 12904

	Pico 1		Pico 2		Pico 3		Pico 4		Pico 5		Pico 6	
Parâmetro	T_R	A	T_R	A	T_R	A	T_R	A	T_R	A	T_R	A
CV (%)	0,16	6,24	0,10	6,71	0,14	6,28	0,11	6,45	0,10	6,00	0,09	6,48

CV= Coeficiente de variação; T_R = tempo de retenção ; A = área

5.1.2.2 Validação Interdia

A avaliação da precisão do método em dias diferentes comprovou ausência de variabilidade. Essas informações são baseadas nos valores obtidos para os coeficientes de variação que se mostraram inferiores a 15% para os parâmetros avaliados (Tabelas 1, 2 e 3).

Tabela 2 - Validação das Corridas Interdia de Tamarine® Geléia - Lote 12904

	Pico 1		Pico 2		Pico 3		Pico 4		Pico 5		Pico 6	
Parâmetro	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A
CV (%)	0,13	8,51	0,43	9,69	0,14	8,58	0,16	7,65	0,10	7,72	0,05	8,30

CV= Coeficiente de variação; T_R = tempo de retenção; A = área

Tabela 3 - Validação das Corridas Interdia de Tamarine® Geléia - Lote 12904

	Pico 1		Pico 2		Pico 3		Pico 4		Pico 5		Pico 6	
Parâmetro	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A
CV (%)	0,04	0,94	0,18	4,42	0,05	2,24	0,07	0,94	0,10	1,06	0,03	2,34

CV= Coeficiente de variação; T_R = tempo de retenção; A = área

5.5.2.3 Análise cromatográfica dos lotes da geléia Tamarine® recém produzidos e após 2 anos de fabricação

Os Coeficientes de Variação (CV) obtidos nos lotes recém fabricados, não excederam 15%, como mostrados nas Tabelas 4, 5 e 6, constatando que os lotes avaliados (09904, 12404 e 12904) mantiveram um padrão cromatográfico com elevado grau de reprodutibilidade e precisão.

Tabela 4 - Corridas analíticas Intra-lotes da Geléia Tamarine® - Lote 0904 (Zero)

	Pico 1		Pico 2		Pico 3		Pico 4		Pico 5		Pico 6	
Parâmetro	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A
CV (%)	0,20	10,2	0,96	13,9	0,21	5,85	0,21	10,6	0,38	13,9	0,05	3,14

CV= Coeficiente de variação; T_R = tempo de retenção; A = área

Tabela 5 – Corridas analíticas Intra-lotes da Geléia Tamarine®- Lote 12404 (Zero)

	Pico 1		Pico 2		Pico 3		Pico 4		Pico 5		Pico 6	
Parâmetro	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A
CV (%)	0,02	7,91	0,06	9,86	0,02	4,68	0,02	2,53	0,02	4,87	0,01	6,29

CV= Coeficiente de variação; T_R = tempo de retenção; A = área

Tabela 6 – Corridas analíticas Intra-lotes da Geléia Tamarine®- Lote 12904 (Zero)

	Pico 1		Pico 2		Pico 3		Pico 4		Pico 5		Pico 6	
Parâmetro	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A
CV (%)	0,04	6,69	0,28	3,64	0,04	7,76	0,93	12,7	0,05	9,09	0,03	4,66

CV= Coeficiente de variação; T_R = tempo de retenção; A = área

O mesmo se verificou nos três lotes da Tamarine® geléia (14302, 14402 e 14602) com 2 anos de fabricação. , cujos CVs permaneceram dentro dos limites aceitáveis (Tabelas 7, 8 e 9). Foi possível verificar que os lotes avaliados mantiveram um perfil cromatográfico com reprodutibilidade e precisão satisfatória, revelando que durante o tempo de prateleira de 2 anos o fitoterápico Tamarine® geléia mantém uma reprodutibilidade cromatográfica.

Tabela 7 – Corridas analíticas Intra-lotes da Geléia Tamarine®- Lote 14302 (2 anos)

	Pico 1		Pico 2		Pico 3		Pico 4		Pico 5		Pico 6	
Parâmetro	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A
CV (%)	0,02	8,45	0,27	8,72	0,01	9,41	0,08	7,21	0,14	8,33	0,02	2,36

CV= Coeficiente de variação; T_R = tempo de retenção; A = área

Tabela 8 – Corridas analíticas Intra-lotes da Geléia Tamarine®- Lote 14402 (2 anos)

	Pico 1		Pico 2		Pico 3		Pico 4		Pico 5		Pico 6	
Parâmetro	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A
CV (%)	0,05	1,69	0,05	1,46	0,04	0,45	0,03	3,15	0,04	0,81	0,03	3,05

CV= Coeficiente de variação; T_R = tempo de retenção; A = área

Tabela 9 - Corridas analíticas Intra-lotes da Geléia Tamarine®- Lote 14602 (2 anos)

	Pico 1		Pico 2		Pico 3		Pico 4		Pico 5		Pico 6	
Parâmetro	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A	T _R	A
CV (%)	0,03	2,53	0,06	1,96	0,03	0,54	0,03	1,48	0,03	0,94	0,03	3,69

CV= Coeficiente de variação; T_R = tempo de retenção; A = área

5.2 Resultados do teste de toxicologia clínica

5.2.1 População estudada

Foram incluídos 24 voluntários saudáveis, adultos, de ambos os sexos (12 homens e 12 mulheres), com idade média de 26,58 (\pm 7,58) anos, o peso médio de 66,71 kg (\pm 11,28), altura de 167,50 cm (\pm 6,85). Esses valores foram comparados usando o índice de massa corpórea (peso/altura²) e não apresentaram variações significativas ao final do estudo ($p > 0,05$) como ilustrado na figura 13.

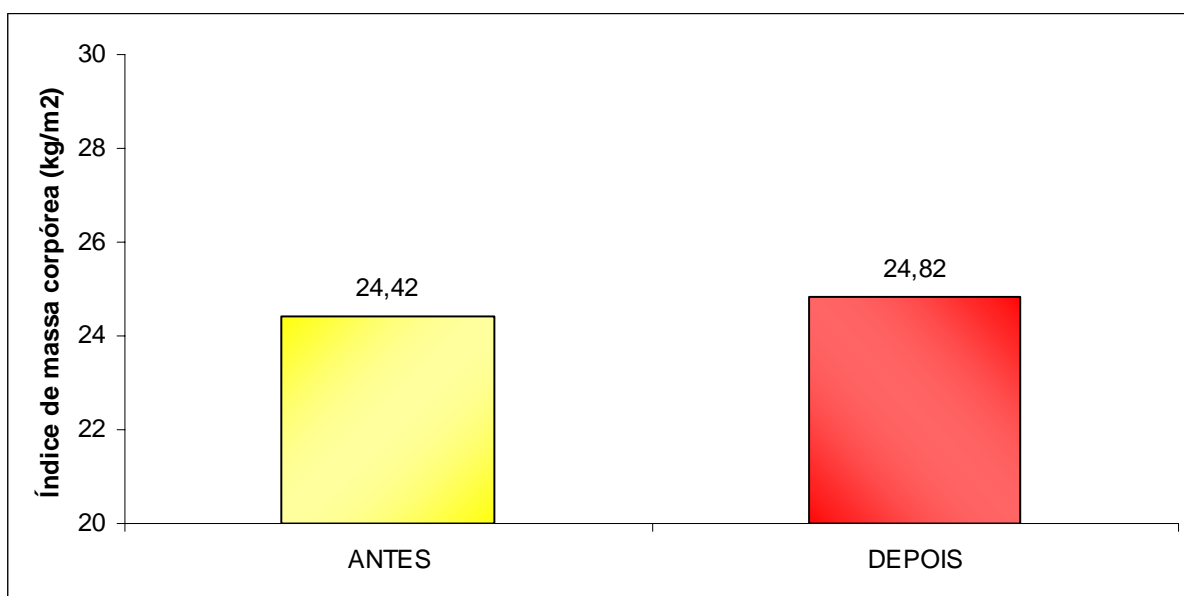


Figura 13 - Comparação do índice de massa corpórea (IMC) antes e após os 28 dias de tratamento com a geléia Tamarine® sem alterações significativas (Wilcoxon, $p > 0,05$).

5.2.2 Exame Cardiológico

O ECG convencional de todos os voluntários foi considerado normal ou anormal sem significado clínico, antes do tratamento, persistindo com esse padrão de laudo, nos vinte e quatro voluntários, durante os vinte e oito dias e no pós estudo.

5.2.3 Sinais Vitais

Não foi evidenciada nenhuma alteração clinicamente significativa na pressão arterial, no pulso radial e temperatura nos 24 voluntários que participaram do estudo.

5.2.4 Descrições de eventos adversos

A formulação foi bem tolerada pelos vinte e quatro voluntários avaliados que concluíram todas as etapas do estudo sem nenhuma interrupção prematura. Apesar de ter se mostrado segura, foi possível observar 17 diferentes eventos adversos classificados como de intensidade leve em 23 (95,83%) dos 24 voluntários avaliados durante o período estudado, estivessem eles associados ou não com a medicação como mostrado na figura 14.

Essa associação foi feita correlacionando quadro clínico, exames físicos e laboratoriais do paciente, bem como avaliando a persistência do evento com a administração repetida do medicamento testado.

Dos eventos adversos considerados relacionados ao tratamento, os mais referidos foram os episódios de cólicas intestinais de intensidade leve geralmente antes das evacuações, relatados por vinte voluntários (83,3%). Na maioria dos casos, esses episódios se repetiram durante todo o período de tratamento com a geléia Tamarine®.

Em segundo lugar ficou o aumento no número diário de evacuações relatado por quatorze voluntários (58,3%) que era descrito como a evacuação de fezes mais amolecidas e mais de uma vez por dia. Cinco (20,8%) dos indivíduos referiram diarreia e três (12,5%) flatulência. Náusea foi um evento adverso que ocorreu logo após a administração do Tamarine® em apenas três voluntários (12,5%) como mostrado na figura 15. Esses eventos foram de intensidade leve e não necessitaram de medicação adicional.

Quanto aos eventos adversos que não foram associados ao tratamento, a maioria foi de intensidade leve e cedeu espontaneamente sem intervenção farmacológica. Onze voluntários relataram uso de medicações para tratamentos de eventos adversos como descritos na tabela 10.

Cefaléia ocasional foi o evento que mais necessitou de tratamento. Em todos os casos foi tratada com um comprimido em dose única de paracetamol 750 mg (Vol. 1, 5 e 19) ou Neosaldina® (Vol. 3, 7 e 8).

Dismenorréia foi relatada apenas por duas voluntárias, entretanto, foi o evento que proporcionou uma maior quantidade de comprimidos por voluntário. A vol.04 foi a que teve os episódios mais intensos de dismenorréia e necessitou uso de Voltaren® 01 comprimido por dia por três dias consecutivos. A outra voluntária que necessitou de medicamento para tratamento de dismenorréia foi a Vol. 11 que relatou uso de 01 comprimido de Ponstan® e 01 de Buscopan Composto® em dias consecutivos para alívio dos sintomas. Ambas estavam em seus períodos menstruais e o quadro já era comum as voluntárias em episódios anteriores.

Os outros casos de utilização de medicamentos estavam associados a patologias do trato respiratório. Dois voluntários relataram quadro de amigdalite, o Vol. 16 fez uso de 01 comprimido de Cataflan® e Vol. 12 que apresentou febre fez uso de 01 comprimido de Anador® (Dipirona 500 mg). O Vol. 06 que já havia relatado história de rinite alérgica, apresentou um episódio durante dois dias do período de tratamento com a geléia Tamarine® e fez uso de 01 comprimido de Claritin-D em cada dia para aliviar os sintomas.

Nenhum dos voluntários que apresentou eventos adversos interrompeu seu tratamento com a geléia Tamarine.



Figura 14 - Eventos adversos descritos pelos voluntários saudáveis em tratamento com 5g/dia da geléia Tamarine® por 28 dias consecutivos.

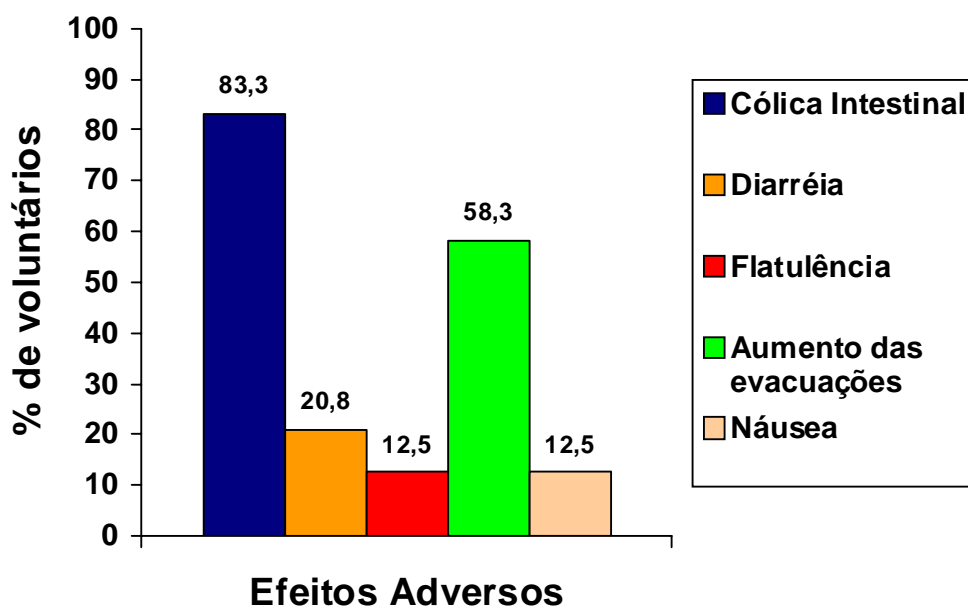


Figura 15 - Frequência dos eventos adversos em voluntários saudáveis relacionados com a administração diária de 5 g da geléia Tamarine® durante 28 dias consecutivos.

Tabela 10 - Eventos adversos ocorridos durante o período de tratamento com a geléia Tamarine® que necessitaram de intervenção farmacológica.

Evento Adverso	Nº. de voluntários	Medicação Utilizada
Cefaléia	06	Paracetamol e Neosaldina®
Dismenorréia	02	Voltaren®, Buscopam Composto® e Ponstan®
Renite	01	Claritin-D®
Febre	01	Dipirona
Amigdalite	01	Cataflan®

5.2.5 Descrição de alterações laboratoriais

Avaliação das funções hematológicas, hepáticas, renais e hidro-eletrolíticas foram realizadas durante cada semana de tratamento, uma semana após a suspensão do mesmo e comparadas ao período antes do início do tratamento, período pré-estudo.

A análise hematológica mostrou pequenas flutuações nos valores de hemoglobina fora dos valores de referência, porém sem significado clínico. A vol. 08 apresentou na terceira semana de tratamento 11,3g/dL de hemoglobina e vol. 23, 12,9 g/dL na quarta semana. As alterações foram consideradas sem significado clínico já que os valores de referência para mulheres são de 11,5 a 16,4 g/dL e 13,5 a 18g/dL para homens, além do que na semana seguinte esse parâmetro já se encontrava na faixa de normalidade.

Dois voluntários apresentaram pequenas flutuações no número de leucócitos fora dos valores de referência, vol. 01 no pré-estudo apresentou 4,6 leuc/mm³, 4,3 e 4,8 na 1ª semana e pós-estudo respectivamente. A vol. 04 foi selecionada com 4,9 leuc/mm³, mas esse valor normalizou nas semanas seguintes. Tais alterações foram consideradas sem significado clínico.

O valor do hematócrito foi observado fora da faixa de referência em três voluntários do sexo feminino. A voluntária 01 apresentou os seguintes valores: 35,4; 35,4 e 35,8% na 2ª, 3ª e 4ª semana respectivamente. A voluntária de numero 4 teve uma discreta redução a 35,5 e 35,4% na 3ª e 4ª semana e vol. 08 teve uma redução pontual na 3ª semana para 35% de hematócrito.

O número de plaquetas para todos os voluntários permaneceu dentro dos valores de referência durante todo o período de tratamento.

A análise estatística comparou as médias aritméticas dos parâmetros avaliados nos períodos de tratamento aos valores basais e apresentou os resultados descritos nas tabelas 11 e 12.

Tabela 11 - Parâmetros hematológicos semanais (média \pm DP) de 12 voluntários do sexo masculino após uma administração diária de 5 g da geléia Tamarine® 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.

Período	Parâmetros avaliados (Função Hematológica)			
	Hemoglobina (g/dL)	Hematócrito (%)	Leucócitos (10^3mm^3)	Plaquetas (10^3mm^3)
Pré-estudo- controle	15,26 \pm 0,67	45,13 \pm 1,62	6,73 \pm 1,25	255, 58 \pm 50,41
1ª avaliação (7 dias)	15,29 \pm 0,89	44,90 \pm 2,26	6,23 \pm 1,59	263,92 \pm 60,64
2ª avaliação (14 dias)	15,33 \pm 0,93	44,76 \pm 2,14	6,32 \pm 1,37	262,0 \pm 58,97
3ª avaliação (21 dias)	14,78 \pm 1,01*	43,5 \pm 2,35*	6,03 \pm 1,16**	248,67 \pm 34,69
4ª avaliação (28 dias)	14,62 \pm 0,89*	43,25 \pm 2,10**	6,87 \pm 2,38*	247,58 \pm 48,02
Pós-estudo	14,81 \pm 0,79*	43,58 \pm 1,56**	6,16 \pm 1,59*	243,42 \pm 45,79*
VALORES DE REFERÊNCIA	13,5-18	40-54	5-10	150-450

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Tabela 12 - Parâmetros hematológicos semanais (média \pm DP) de 12 voluntários do sexo feminino após uma administração diária de 5 g da geléia Tamarine® durante 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.

Período	Parâmetros avaliados (Função Hematológica)			
	Hemoglobina (g/dL)	Hematócrito (%)	Leucócitos (10^3mm^3)	Plaquetas (10^3mm^3)
Pré-estudo- controle	13,66 \pm 0,88	40,24 \pm 2,66	7,0 \pm 1,5	256,92 \pm 34,13
1ª avaliação (7 dias)	13,24 \pm 0,51	38,70 \pm 2,99	7,1 \pm 1,7	245,17 \pm 29,26
2ª avaliação (14 dias)	13,29 \pm 0,76	39,22 \pm 2,41	7,1 \pm 1,5	259,33 \pm 37,45
3ª avaliação (21 dias)	12,72 \pm 0,69*	38,15 \pm 2,03*	6,5 \pm 1,4*	254,83 \pm 40,15
4ª avaliação (28 dias)	12,62 \pm 0,67*	37,81 \pm 1,77**	7,5 \pm 1,8*	242,67 \pm 45,07
Pós-estudo	12,63 \pm 0,45*	37,50 \pm 1,62**	7,5 \pm 2,5*	235,67 \pm 31,69
VALORES DE REFERÊNCIA	11,5-16,4	36-47	5-10	150-450

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

A função renal foi avaliada pela creatinina plasmática e apenas um voluntário (n.15) apresentou alteração durante o estudo, essa observada no período após o término do tratamento (1,6 mg/dL). O valor encontrado não representa sinal de toxicidade uma vez que os valores de referência são de 0,7 a 1,4 mg/dL. A análise estatística mostrou diferença significativa no período pós-estudo, porém, sem significado clínico como mostrado na tabela 13.

Tabela 13 - Análise da função renal pela quantificação da creatinina sérica (média \pm DP) de 12 voluntários do sexo masculino e feminino após uma administração diária de 5 g da geléia Tamarine® 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.

Período	Parâmetro Avaliado (Função Renal)	
	Creatinina (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)
	Homens	Mulheres
Pré-estudo- controle	0,92 \pm 0,10	0,75 \pm 0,08
1ª avaliação (7 dias)	0,88 \pm 0,10	0,73 \pm 0,12
2ª avaliação (14 dias)	0,90 \pm 0,10	0,73 \pm 0,10
3ª avaliação (21 dias)	0,92 \pm 0,11	0,73 \pm 0,08
4ª avaliação (28 dias)	0,91 \pm 0,13	0,72 \pm 0,06
Pós-estudo	0,86 \pm 0,12	0,72 \pm 0,07
VALORES DE REFERÊNCIA	0,7-1,4	

Na avaliação de eletrólitos, nenhuma alteração nos valores de potássio foi encontrada fora dos valores de referência. O sódio teve discreta alteração apenas em um único voluntário que apresentou 151 e 159 mmol/L na 4ª semana e no pós-estudo. Apesar disso, a análise estatística apontou diferença significativa na primeira avaliação dos valores sanguíneos de sódio nos voluntários do sexo masculino ($p < 0,01$) e na segunda avaliação das mulheres ($p < 0,05$) como mostrado nas tabelas 14 e 15.

Tabela 14 - Valores semanais dos eletrólitos (média \pm DP) de 12 voluntários do sexo masculino após uma administração diária de 5 g da geléia Tamarine® durante 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.

Período	Eletrólitos	
	Sódio (mmol/dL)	Potássio (mmol/dL)
Pré-estudo- controle	142,92 \pm 1,64	4,08 \pm 0,23
1ª avaliação (7 dias)	141,25 \pm 1,48**	4,03 \pm 0,27
2ª avaliação (14 dias)	142,0 \pm 1,76	4,23 \pm 0,24
3ª avaliação (21 dias)	142,75 \pm 1,60	4,04 \pm 0,30
4ª avaliação (28 dias)	142,58 \pm 1,08	4,15 \pm 0,36
Pós-estudo	141,75 \pm 1,60	4,08 \pm 0,25
VALORES DE REFERÊNCIA	135-145	3,5-5,1

** p<0,01

Tabela 15 - Valores semanais dos eletrólitos (média \pm DP) de 12 voluntários do sexo feminino após uma administração diária de 5 g da geléia Tamarine® durante 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.

Período	Eletrólitos	
	Sódio (mmol/dL)	Potássio (mmol/dL)
Pré-estudo- controle	140,92 \pm 4,21	4,21 \pm 0,22
1ª avaliação (7 dias)	140,75 \pm 1,91	4,20 \pm 0,33
2ª avaliação (14 dias)	138,50 \pm 1,24*	4,03 \pm 0,20
3ª avaliação (21 dias)	139,50 \pm 2,07	3,87 \pm 0,92
4ª avaliação (28 dias)	137,58 \pm 3,45	3,95 \pm 0,70
Pós-estudo	138,42 \pm 1,83	3,90 \pm 0,78
VALORES DE REFERÊNCIA	135-145	3,5-5,1

* p<0,05

Como mostra a tabela 16 a 19, não houve sinais de toxicidade hepática durante ou após o tratamento com a geléia Tamarine®. A maioria dos parâmetros bioquímicos de avaliação da função hepática não apresentou diferenças estatisticamente significantes em relação ao período antes da administração.

Os exames que apresentaram essas diferenças foram: gama GT, bilirrubina e proteína total. O gama GT apresentou-se reduzido em relação ao período pré-tratamento na 3ª e 4ª avaliação ($p < 0,05$ e $p < 0,01$ respectivamente) dos voluntários do sexo masculino. A bilirrubina teve aumento significativo para ambos os sexos na primeira semana de avaliação ($p < 0,01$ para as mulheres e $p < 0,05$ para os homens). Os valores de proteína total aumentaram significativamente para as voluntárias na primeira semana de tratamento ($p < 0,01$) e para os voluntários do sexo masculino ($p < 0,01$). Nenhuma das alterações acima foi considerada clinicamente significativa.

Os parâmetros bioquímicos que avaliaram metabolismo (Tabelas 11 e 12) não demonstraram sinais de toxicidade. Os exames se mantiveram dentro de limites aceitáveis e variações estatisticamente significantes foram observadas apenas para o colesterol nos voluntários do sexo masculino, esse teve seus valores reduzidos em relação aos valores pré-estudo.

Tabela 16 - Valores semanais de TGO, TGP, Gama GT e Fosfatase alcalina (média \pm DP) dos voluntários do sexo masculino após uma administração diária de 5 g da geléia Tamarine® durante 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.

Período	Parâmetros avaliados (Função Hepática)			
	TGO (U/L)	TGP (U/L)	Gama GT (U/L)	Fosfatase alcalina (U/L)
Pré-estudo- controle	25,92 \pm 6,67	32 \pm 12,36	33,25 \pm 19,62	85,03 \pm 18,83
1ª avaliação (7 dias)	26,0 \pm 7,17	34,67 \pm 15,41	30,25 \pm 13,18	86,17 \pm 19,58
2ª avaliação (14 dias)	24,83 \pm 6,39	34,67 \pm 14,59	28,50 \pm 10,87	86,0 \pm 20,76
3ª avaliação (21 dias)	24,25 \pm 6,59	29,50 \pm 9,63	27,42 \pm 9,58*	84,75 \pm 20,72
4ª avaliação (28 dias)	23,58 \pm 6,89	30,92 \pm 10,45	26,08 \pm 7,76**	83,17 \pm 19,09
Pós-estudo	24,92 \pm 6,76	31,17 \pm 12,81	27,83 \pm 10,26	83,50 \pm 19,26
VALORES DE REFERÊNCIA	17-59	21-72	15-73	38-126

*p<0,05; ** p<0,01

Tabela 17 - Valores semanais de Bilirrubina, Proteína e Albumina sérica (média \pm DP) de 12 voluntários do sexo masculino após uma administração diária de 5 g da geléia Tamarine® durante 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.

Período	Parâmetros avaliados (Função Hepática)		
	Bilirrubina (mg/dL)	Proteínas totais (g/dL)	Albumina (g/dL)
Pré-estudo- controle	0,79 \pm 0,33	7,40 \pm 0,50	3,98 \pm 0,32
1ª avaliação (7 dias)	0,99 \pm 0,33*	8,09 \pm 0,67**	4,12 \pm 0,32
2ª avaliação (14 dias)	0,72 \pm 0,22	7,59 \pm 0,43	4,01 \pm 0,36
3ª avaliação (21 dias)	0,70 \pm 0,27	7,63 \pm 0,43	4,00 \pm 0,34
4ª avaliação (28 dias)	0,73 \pm 0,29	7,61 \pm 0,38	4,01 \pm 0,34
Pós-estudo	0,72 \pm 0,27	7,61 \pm 0,51	4,09 \pm 0,39
VALORES DE REFERÊNCIA	0,2-1,3	6,3-8,2	3,4-4,8

* p<0,05; ** p<0,01

Tabela 18 - Valores semanais de TGO, TGP, Gama GT e Fosfatase alcalina (média \pm DP) dos voluntários do sexo feminino após uma administração diária de 5 g da geléia Tamarine® durante 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.

Período	Parâmetros avaliados (Função Hepática)			
	TGO (U/L)	TGP (U/L)	Gama GT (U/L)	Fosfatase alcalina (U/L)
Pré-estudo- controle	18,67 \pm 7, 17	19,3 \pm 5,9	23 \pm 8,99	61,83 \pm 13,89
1ª avaliação (7 dias)	19 \pm 7,82	19,3 \pm 6,5	22,5 \pm 5,89	58,75 \pm 13,36
2ª avaliação (14 dias)	17,75 \pm 1,91	18,6 \pm 5,4	22 \pm 6,66	58,50 \pm 13,19
3ª avaliação (21 dias)	17,25 \pm 2,73	19,8 \pm 6,8	22 \pm 7,78	50,59 \pm 13,89
4ª avaliação (28 dias)	17,17 \pm 2,76	19 \pm 6,1	23,17 \pm 9,45	58,92 \pm 13,99
Pós-estudo	17,67 \pm 3,23	18,7 \pm 7,3	24,92 \pm 15,39	61,17 \pm 20,18
VALORES DE REFERÊNCIA	14-36	09-52	12-43	38-126

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Tabela 19 - Valores semanais de Bilirrubina, Proteína e Albumina sérica (média \pm DP) de 12 voluntários do sexo feminino após uma administração diária de 5 g da geléia Tamarine® durante 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.

Período	Parâmetros avaliados (Função Hepática)		
	Bilirrubina (mg/dL)	Proteínas totais (g/dL)	Albumina (g/dL)
Pré-estudo- controle	0,93 \pm 0,32	7,27 \pm 0,38	3,78 \pm 0,28
1ª avaliação (7 dias)	1,17 \pm 0,37**	8,10 \pm 0,47**	3,85 \pm 0,19
2ª avaliação (14 dias)	0,83 \pm 0,33	7,52 \pm 0,38	3,94 \pm 0,67
3ª avaliação (21 dias)	0,94 \pm 0,33	7,53 \pm 0,26	3,73 \pm 0,25
4ª avaliação (28 dias)	0,93 \pm 0,33	7,58 \pm 0,28	3,83 \pm 0,29
Pós-estudo	0,89 \pm 0,29	7,64 \pm 0,33	3,83 \pm 0,12
VALORES DE REFERÊNCIA	0,2-1,3	6,3-8,2	3,4-4,8

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Tabela 20 - Avaliação das variáveis bioquímicas do metabolismo (média \pm DP) de 12 voluntários do sexo masculino após administração diária de 5 g da geléia Tamarine® 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.

Período	Parâmetros avaliados (Função Metabólica)			
	Glicemia (mg/dL)	Colesterol total (mg/dL)	Triglicerídeos (mg/dL)	Ácido Úrico (MG/dL)
Pré-estudo- controle	85,58 \pm 3,32	172,08 \pm 26,85	98 \pm 21,76	5,27 \pm 0,59
1ª avaliação (7 dias)	75,75 \pm 11,34	166,83 \pm 32,80	81,83 \pm 34,53	5,31 \pm 0,95
2ª avaliação (14 dias)	81,33 \pm 4,94	169,75 \pm 28,69	89,50 \pm 26,27	5,18 \pm 0,63
3ª avaliação (21 dias)	79,58 \pm 8,8	161,92 \pm 22,69	89,92 \pm 31,28	5,04 \pm 0,78
4ª avaliação (28 dias)	76,67 \pm 8,94	159,75 \pm 23,52	87,92 \pm 37,58	5,02 \pm 0,81
Pós-estudo	73,50 \pm 9,11	161,33 \pm 30,01	105,83 \pm 47,74	4,93 \pm 0,68
VALORES DE REFERÊNCIA	70-110	0-200	0-200	2,4-5,7

Tabela 21 - Avaliação das variáveis bioquímicas do metabolismo (média \pm DP) de 12 voluntários do sexo feminino após administração diária de 5 g da geléia Tamarine® 28 dias consecutivos comparados ao período pré-estudo com ANOVA seguido do teste de Dunnet's.

Período	Parâmetros avaliados (Função Metabólica)			
	Glicemia (mg/dL)	Colesterol total (mg/dL)	Triglicerídeo (mg/dL)	Ácido Úrico (mg/dL)
Pré-estudo- controle	81,75 \pm 6,86	163,4 \pm 29,3	77,58 \pm 20,32	4,11 \pm 0,69
1ª avaliação (7 dias)	76,92 \pm 10,78	160,7 \pm 32,3	91,58 \pm 34,37	3,99 \pm 0,68
2ª avaliação (14 dias)	76,08 \pm 7,67	155,8 \pm 29,1*	92,17 \pm 37,36	3,95 \pm 0,68
3ª avaliação (21 dias)	76,08 \pm 7,67	156,8 \pm 31,6*	94,17 \pm 27,04	3,89 \pm 0,69
4ª avaliação (28 dias)	75,25 \pm 7,77	154,8 \pm 31,1*	78,92 \pm 22,66	3,72 \pm 0,67
Pós-estudo	77,42 \pm 6,97	158,9 \pm 33,4*	81,67 \pm 22,74	3,86 \pm 0,54
VALORES DE REFERÊNCIA	70-110	0-200	0-200	2,4-5,7

* p<0,05

5.3 Resultados do teste de eficácia terapêutica

A inclusão dos voluntários no estudo iniciou por uma triagem para confirmação da presença de constipação intestinal funcional de acordo com os critérios de Roma II. Foram triados 181 pacientes sendo que 19 caracterizaram constipação, mas não chegaram a ser randomizados e outros 11 procuram tratamento, mas não caracterizaram constipação intestinal de acordo com os critérios adotados. Outros 9 não preenchiam outros critérios de inclusão determinados pelo estudo.

Dos voluntários que comprovadamente apresentaram constipação intestinal funcional, 142 foram randomizados entre os grupos de tratamento Tamarine® ou Metamucil® para comparação da eficácia do tratamento. O grupo tratado com Tamarine® foi comparado ao grupo em tratamento com Metamucil® em termos de eficácia terapêutica e segurança.

Dezoito voluntários dos 142 randomizados foram retirados ou desistiram do estudo sem retornar para a avaliação após os primeiros dias de tratamento. Na primeira avaliação da eficácia (após 14 dias de tratamento) compareceram 124 voluntários, 66 do grupo em tratamento com a geléia Tamarine® e 57 com o Metamucil®, todos respondedores aos fármacos utilizados. Nessa ocasião, receberam medição para mais 14 dias de tratamento. Quatorze voluntários desistiram após completar a etapa inicial de quatorze dias de tratamento e seus dados foram avaliados até esse período (Figura 16).

Após os 28 dias de tratamento o estudo foi concluído com um total de 110 voluntários, permanecendo 55 voluntários em cada grupo de tratamento. Foram incluídos na análise os 14 pacientes que fizeram quatorze dias de tratamento e os 110 que concluíram os 28 dias, totalizando 124 voluntários.

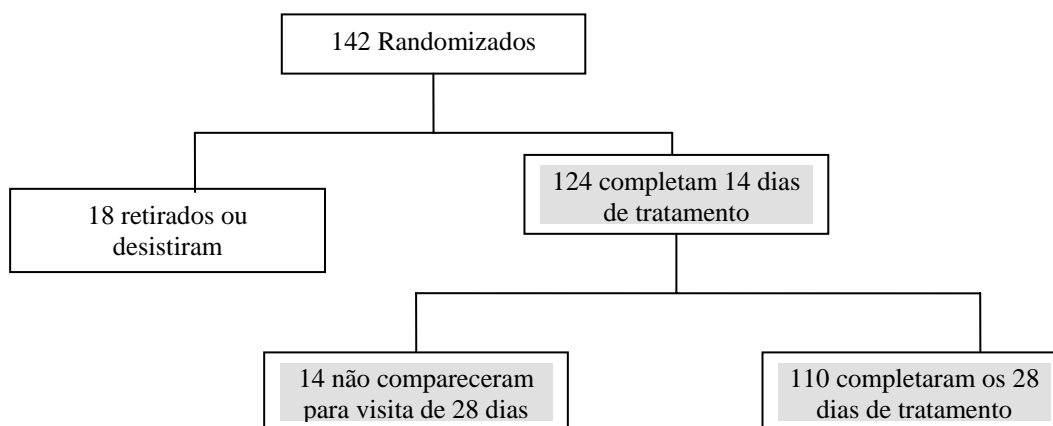


Figura 16 - Acompanhamento dos voluntários do ensaio clínico durante o período de seleção ao término do tratamento.

Desses voluntários 5 (4,03%) eram do sexo masculino e 119 (95,96%) do sexo feminino, a idade média era de 42,50 anos (DP \pm 14,06) e o índice de massa corporal de 24,56 kg/m² (DP \pm 3,04). Os dados do período de seleção para sinais vitais, características demográficas e variáveis de eficácia primárias (número de evacuações por semana e consistência das fezes) foram comparados para avaliar a uniformidade da amostra e se mostraram similar nos dois grupos antes do tratamento empregados (Tabela 22).

Tabela 22 - Características da amostra avaliada no estudo de eficácia terapêutica da geléia Tamarine® em pacientes com constipação intestinal.

	Tamarine®	Metamucil®
No de voluntários (n=123)	65	59
Sexo	Feminino: 62 Masculino: 3	Feminino: 57 Masculino: 2
Idade (anos)		
Média (DP)	24,92 (3,32)	24,15 (3,46)
Variação	20-78	21-74
IMC		
Média (DP)	42,34 (15,21)	42,67 (12,81)
Evacuações/semana		
Mediana (DP)	3 (1,3)	3 (1,5)
Consistência das fezes		
Mediana (DP)	3 (1,2)	3 (1,3)

5.3.1 A análise dos eventos adversos

As formulações foram bem toleradas, entretanto, alguns eventos adversos foram relatados durante o período de tratamento (Tabela 23). Os exames laboratoriais se apresentam dentro dos valores de referência e permaneceram assim após o período de tratamento (Tabelas 24 e 25).

Tabela 23 - Eventos adversos relatados pelos 124 pacientes durante o período de tratamento com Metamucil® ou Tamarine® conforme tabela de randomização, relacionados ou não a administração das formulações testadas.

Evento Adverso	Nº voluntários	de de	Frequência (%)
Dor abdominal	106		74,64
Flatulência	111		78,16
Cefaléia	21		14,78
Gripe	4		2,81
Dismenorréia	3		2,11
Amigdalite	3		2,11
Febre	2		1,4
Náusea	2		1,4
Labirintite	1		1,42
Asma	1		1,42
Renite	1		1,42
Pirose	1		1,42
Sinusite	1		1,42
Prurido	1		1,42
Dor nas costas	1		1,42
Rompimento de tendão	1		1,42
Epigastralgia	1		1,42

Tabela 24- Parâmetros laboratoriais antes e após os 28 dias de tratamento com a geléia Tamarine® mostrando ausência de alterações significantes pelo Teste T pareado ($p>0,05$) nos 55 pacientes avaliados.

Parâmetros	Antes Média (DP)	Depois Média (DP)	Valores de referência
Hemácias			3,9-5,8 g% (M)
	4,39 (0,37)	4,39 (0,29)	4,5-6,5 g% (H)
Hemoglobina			13,5-18 g/dL (H)
	12,74 (1,07)	12,78 (0,86)	11,5-16,4 g/dL (M)
Hematócrito			40-54 (H)
	38,19 (2,98)	38,32 (2,75)	36-47 (M)
Leucócitos	6,67 (1,73)	6,61 (1,97)	5-10. 10^3 cels/mm ³
Plaquetas	268,9 (66,8)	261,27 (66,61)	150-450. 10^3 /mm ³
Bilirrubina	0,19 (0,49)	0,55 (0,6)	0,2-1,3 mg/dL
TGO (AST)			17-59 U/L (H)
	18,24 (4,40)	19,48 (3,11)	14-36 U/L (M)
TGP (ALT)			21-72 U/L (H)
	17,48 (8,52)	17,81 (7,07)	09-52 U/L (M)
Creatinina	0,74 (0,12)	0,77 (0,19)	0,7-1,4 g/dL
Sódio	140,88 (3,17)	141,23 (2,12)	135-145 mmol/L
Potássio	4,25 (0,34)	4,35 (0,70)	3,5-5,1 mmol/L
Cálcio	9,38 (0,48)	9,25 (0,58)	8,6-10,2 mg/dL
Glicose	89,43 (13,33)	87,21 (10,20)	70-110 mg/dL

M= mulheres; H= homens.

Tabela 25 - Parâmetros laboratoriais antes e após os 28 dias de tratamento com a geléia Metamucil® mostrando ausência de alterações significantes pelo Teste T pareado ($p>0,05$) nos 55 pacientes avaliados.

Parâmetros	Antes Média (DP)	Depois Média (DP)	Valores de referência
Hemácias			3,9-5,8g% (M)
	4,45 (0,45)	4,58 (0,34)	4,5-6,5 g% (H)
Hemoglobina			13,5-18g/dL (H)
	13,24 (1,31)	13,48 (1,14)	11,5-16,4 g/dL (M)
Hematócrito			40-54 (H)
	39,38 (3,26)	40,04 (3,12)	36-47 (M)
Leucócitos	7,80 (2,18)	8,36 (2,39)	5-10 .10 ³ cels/mm ³
Plaquetas	258,68 (50,44)	237,80 (49,54)	150-450.10 ³ /mm ³
Bilirrubina	0,42 (0,13)	0,57 (0,23)	0,2-1,3 mg/dL
TGO (AST)			17-59 U/L (H)
	19,04 (4,07)	18,73 (4,76)	14-36 U/L (M)
TGP (ALT)			21-72 U/L (H)
	16,53 (4,63)	16,33 (6,89)	09-52 U/L (M)
Creatinina	0,76 (0,10)	0,74 (0,09)	0,7-1,4 g/dL
Sódio	142,38 (2,80)	140,56 (1,92)	135-145 mmol/L
Potássio	4,34 (0,31)	4,26 (0,36)	3,5-5,1 mmol/L
Cálcio	9,28 (0,50)	9,28 (0,72)	8,6-10,2 mg/dL
Glicose	83,75 (8,47)	86,98 (12,87)	70-110 mg/dL

M= mulheres; H= homens.

Os eventos adversos relatados que foram considerados associados ao tratamento estavam todos relacionados a distúrbios gastrintestinais como: náuseas (1,4%), dor abdominal (74,64%) e flatulência (78,16%).

As náuseas foram relatadas apenas por pacientes pertencentes grupo do Metamucil® e aconteciam segundo os voluntários, no momento da administração devido as características organolépticas do produto (Figura 17).

Dor abdominal e flatulência resultantes do aumento no peristaltismo intestinal foram relatadas nos dois grupos de tratamento, sendo a incidência de dor abdominal maior para o grupo em tratamento com Tamarine® onde três voluntários precisaram de medicação adicional para controle da dor abdominal (Tabela 26 e Figura 18). Nos outros voluntários os eventos foram considerados de intensidade leve e cederam sem necessidade de medicação adicional.

Tabela 26 - Medicamentos usados para tratamentos de eventos adversos relatados durante o estudo de eficácia da geléia Tamarine® nos dois grupos de tratamento.

Evento adverso	Medicamentos empregados
Dor abdominal	Elixir paregórico (n=1), Dimeticona (n=1), Buscopam (n=1).
Dor muscular	Diclofenaco (n=2).
Cefaléia	Neosaldina® (n=1), Paracetamol (n=10), Aspirina (n=1), Dipirona (n=5), Cefalium® (n=1), Ormigrein (n=1), Dorflex (n=3).
Labirintite	Diazepam (n=1).
Dismenorréia	Diclofenaco (n=2), Paracetamol (n=1), Buscopam (n=1) e Dorflex® (n=1).
Febre	Dipirona (n=1), paracetamol (n=1).
Gripe	Loratadina (n=1), Coristina-D (n=1), Amoxicilina (n=1), Redoxon® (n=1), e Apracur® (n=1).
Pirose	Sonrisal (n=1).
Amidalite	Diclofenaco (n=1)
Sinusite	Diprosan® (n=1).

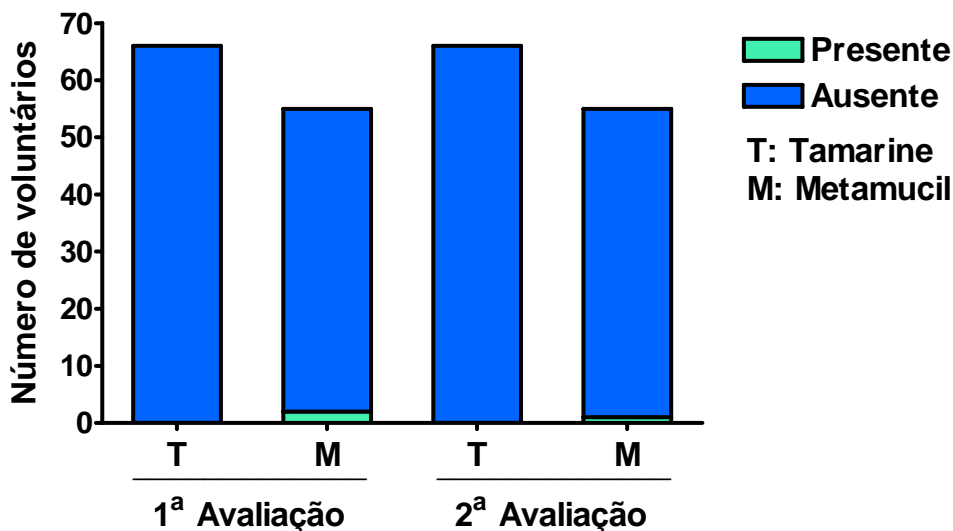


Figura 17 - Ocorrência de náuseas entre os voluntários dos grupos Tamarine® e Metamucil® por ocasião da primeira e segunda avaliações. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre a proporção de voluntários que referiram náuseas nos grupos Tamarine® e Metamucil® em nenhum dos momentos avaliados. Valores de P referentes à primeira e segunda avaliações respectivamente iguais a 0,2045 e 0,4545.

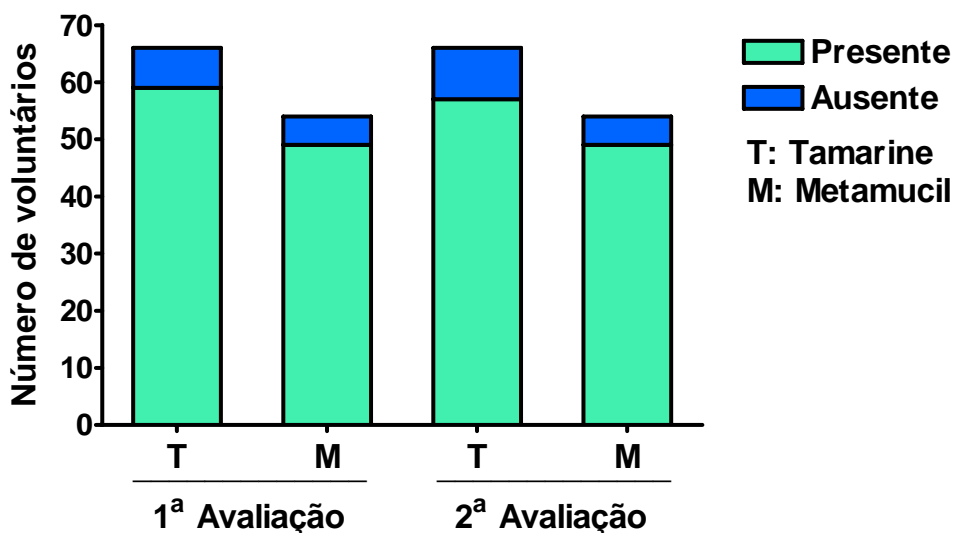


Figura 18 - Ocorrência de dor abdominal entre os voluntários dos grupos Tamarine® e Metamucil® por ocasião da primeira e segunda avaliações. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Verificaram-se diferenças estatisticamente significantes na ocorrência de dor abdominal entre os grupos Tamarine® e Metamucil® tanto na primeira ($P = 0,0002$) como na segunda avaliação ($P = 0,0008$).

Flatulência foi relatada pela maioria dos voluntários e sua frequência foi equivalente nos dois grupos, onde não se observou diferenças estatisticamente significantes do período de tratamento em relação ao período de seleção ($p > 0,05$) dos voluntários nem durante o tratamento quando se comparou os grupos que receberam medicação fosse Tamarine® ($p = 0,6819$) ou Metamucil® ($p = 0,2326$) como mostrado na figura 19.

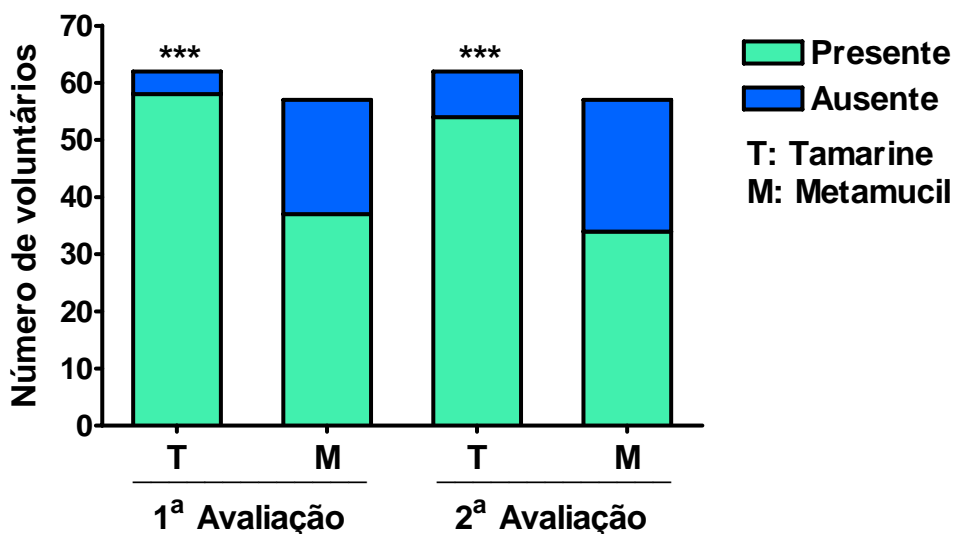


Figura 19 - Ocorrência de flatulência entre os voluntários dos grupos Tamarine® e Metamucil® por ocasião da primeira e segunda avaliações. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes na ocorrência de flatulência nos grupos Tamarine® e Metamucil® nem na primeira tampouco na segunda avaliação, sendo os valores de P respectivamente iguais a 1,0000 e 0,5724.

Os demais eventos adversos não foram resultantes dos tratamentos empregados. Aconteceram em indivíduos que apresentaram quadros de infecção viral ou bacteriana do trato respiratório superior, torções musculares e quadros de cefaléia esporádica já relatada na história médica dos mesmos. Medicamentos adicionais foram necessárias para tratamento dos eventos adversos descritos, o grupo farmacológico mais empregado foi o dos antiinflamatórios não esteroidais, na maioria das vezes, em dose única.

5.3.2 Avaliação da eficácia terapêutica

5.3.2.1 Número de evacuações

A avaliação da eficácia terapêutica da geléia Tamarine® foi estabelecida basicamente pela comparação do número de evacuações por semana durante o período de tratamento entre os grupos tratados. Também foi comparado o período de tratamento de cada grupo com os valores basais de cada grupo de pacientes.

Para garantir que a distribuição entre os grupos de tratamento havia sido feita de forma homogênea, comparou-se o número de evacuações em cada grupo antes de iniciar a administração de uma das medicações e nenhuma diferença significativa foi encontrada como mostrado na figura 20.

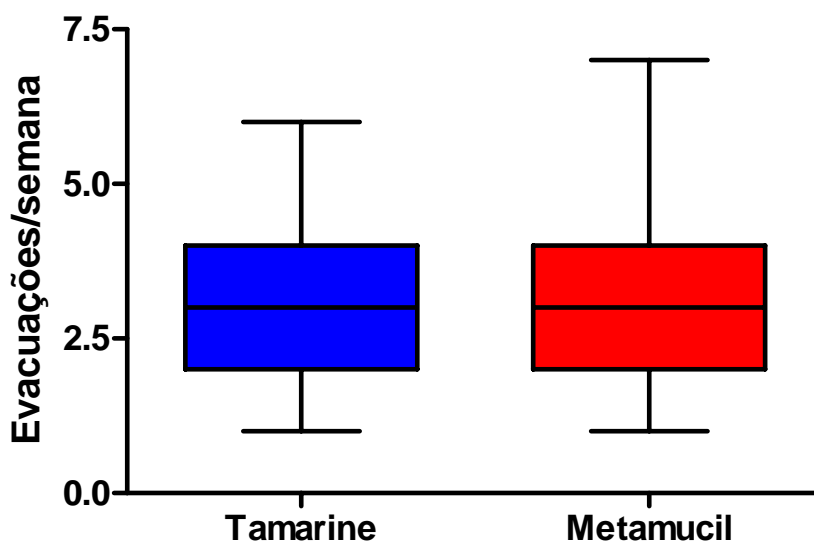


Figura 20- Número de evacuações por semana nos grupos de pacientes selecionados antes do início do tratamento com as formulações testadas. Comparação pelo teste de Mann Whitney evidenciando ausência de diferenças significantes entre os grupos ($p=0,6038$).

A primeira etapa para a verificação da eficácia dos tratamentos empregados foi comparar o número de evacuações de cada semana de tratamento com os valores basais dos pacientes antes de iniciar o tratamento farmacológico dos mesmos. Observou-se que o número médio de evacuações aumentou significativamente em todas as semanas de tratamento tanto para o Metamucil® como para a geléia Tamarine® (Figura 21).

Na comparação do aumento das evacuações semanais entre os grupos tratados a cada semana, a variação encontrada também foi considerada significativa ($p < 0,001$), ou seja, tanto com 7, 14, 21 ou 28 dias de tratamento, a resposta dos pacientes que faziam uso do Tamarine® foi maior em relação ao grupo que foi tratado com Metamucil®.

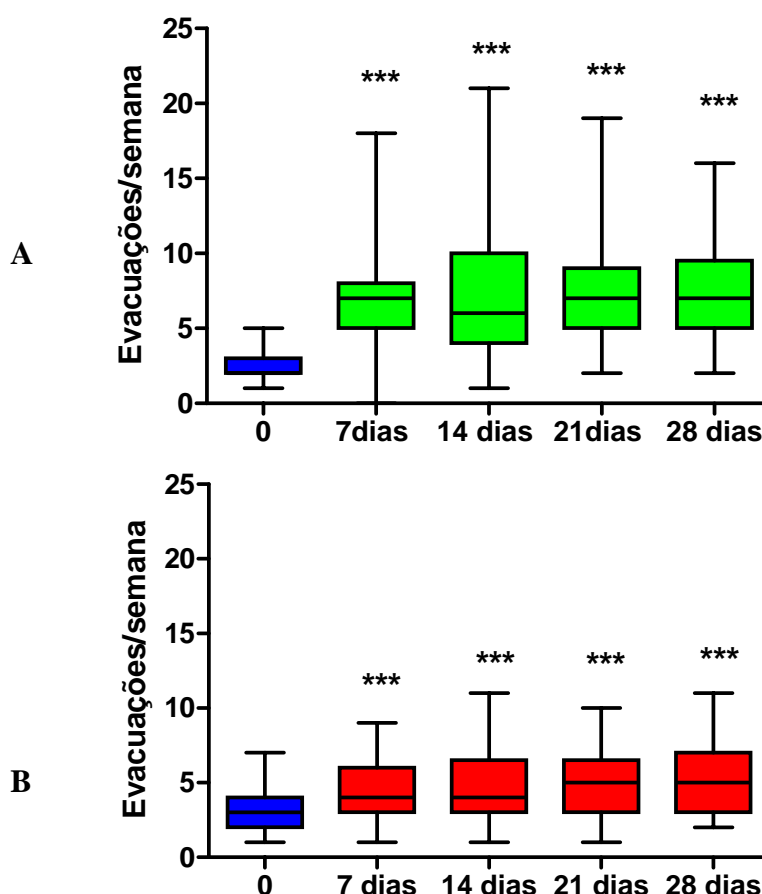


Figura 21 - Comparação do número médio de evacuações por semana no período de tratamento em relação aos valores basais. A- Grupo tratado com a geléia Tamarine®, B- grupo tratado com Metamucil®. (***) ANOVA seguido do teste de Dunn's, $p < 0,001$ nos dois grupos)

Quando se comparou a taxa de melhora dos pacientes utilizando como parâmetro o número de evacuações entre os dois grupos de tratamento, os pacientes que utilizaram a geléia Tamarine® tiveram uma melhora superior ao grupo que recebeu Metamucil® com a mediana de 166,7% (261,1) e 100% (148,8) respectivamente ($p=0,003$) como mostrado abaixo.

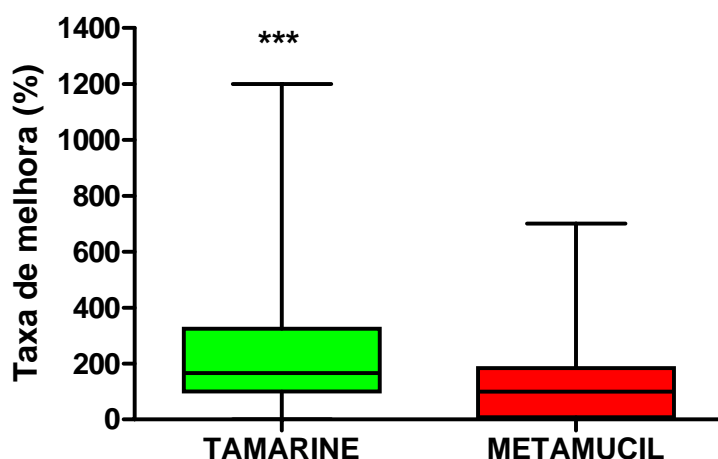


Figura 22 - Taxa de melhora dos pacientes entre os grupos tratados mostrando uma melhora mais significativa nos pacientes tratados com a geléia Tamarine®. Comparação pelo teste de Mann Whitney ($p=0,003$). $TM\% = (\text{n}^\circ \text{ de evac no 28dia} - \text{n}^\circ \text{ de evac no período pré tratamento}) / \text{n}^\circ \text{ de evac no período pré tratamento} * 100$

Em ambos os grupos houve uma diminuição no número de dias consecutivos sem evacuação após início do tratamento quando se comparou com o período basal dos grupos. Houve redução no número de dias consecutivos sem evacuações após 14 e 28 dias de tratamento sendo a diferença estatisticamente significativa apenas para Tamarine® ($p < 0,001$).

Quando essa comparação foi feita entre os grupos de tratamento (Figura 23), na avaliação realizada no 14º dia de tratamento a redução foi maior para o Tamarine® ($p=0,0132$) e permanecendo assim na avaliação seguinte após 28 dias ($p=0,01$).

Após a suspensão da medicação no vigésimo oitavo dia de estudo, houve uma redução significativa no número de evacuações nos dois grupos, essas voltaram a níveis semelhantes ao do período de *screening*. A mediana do número de evacuações para os pacientes em tratamento com a geléia Tamarine® era de 7 e passaram para 4 evac/sem após suspender o tratamento ($p < 0,001$), nos que receberam Metamucil® era de 5 e passou para 4 evac/sem ($p < 0,0434$).

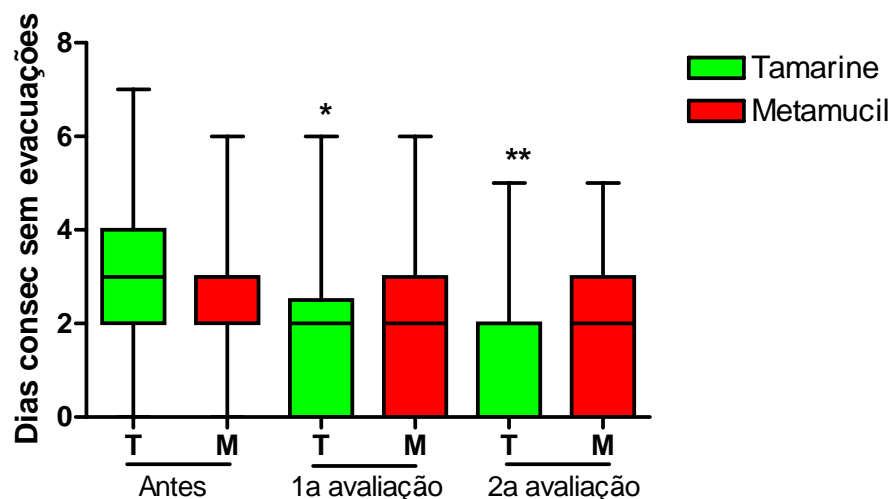


Figura 23 - Número máximo de dias consecutivos sem evacuações entre os grupos de tratamento com Tamarine® e Metamucil® mostrando que a utilização da geléia Tamarine® reduz o período sem evacuações. Comparação pelo teste de Mann Whitney (* $p=0,0132$ e ** $p=0,01$)

5.3.2.2 Consistência das fezes

Obtidas do registro no diário do paciente pela comparação das fezes do período de tratamento com a escala de consistência. Pôde-se detectar que a consistência das fezes diminuiu ao longo do tratamento com as formulações testadas.

As análises desse parâmetro durante o tratamento com as formulações estudadas estão mostradas nas tabelas abaixo (Tabelas 27 e 28). Observa-se no grupo tratado com Tamarine® que a maioria dos voluntários apresentavam no período de screening fezes tipo 2 (tubulares e duras) e durante o tratamento evoluiu para os tipos 6 (pastosas) após 14 dias, e tipo 4 (formato tubular, amolecidas e lisas) após 28 dias. O tratamento com Metamucil® também favoreceu as mesmas alterações, porém, com uma intensidade mais lenta. As fezes tornaram-se mais amolecidas ao longo do tratamento e atingiu seu máximo após os 28 dias, quando a maioria dos voluntários apresentaram fezes tipo 4 (Formato tubular, amolecidas e lisas) como observadas na figura 24.

Tabela 27 - Consistência das fezes dos voluntários durante o período de tratamento com Tamarine®

Consistência das Fezes (Escala de Bristol)	Período de Tratamento - Tamarine®		
	Screening n	14 dias n	28 dias n
1- Pelotas separadas e duras	12	1	1
2- Formato tubular, duras	19	3	7
3- Formato tubular, com rachaduras na superfície	15	10	5
4- Formato tubular, amolecidas e lisas	12	16	19
5- Glóbulos macios, bordas definidas	5	5	12
6- Fezes pastosas	6	20	18
7- Líquidas	1	4	2

Tabela 28 - Consistência das fezes dos voluntários durante o período de tratamento com Metamucil®

Consistência das Fezes (Escala de Bristol)	Período de Tratamento - Metamucil®		
	Screening n	14 dias n	28 dias n
1- Pelotas separadas e duras	16	8	10
2- Formato tubular, duras	15	16	13
3- Formato tubular, com rachaduras na superfície	19	16	14
4- Formato tubular, amolecidas e lisas	11	13	18
5- Glóbulos macios, bordas definidas	4	7	5
6- Fezes pastosas	4	3	1
7- Líquidas	0	0	1

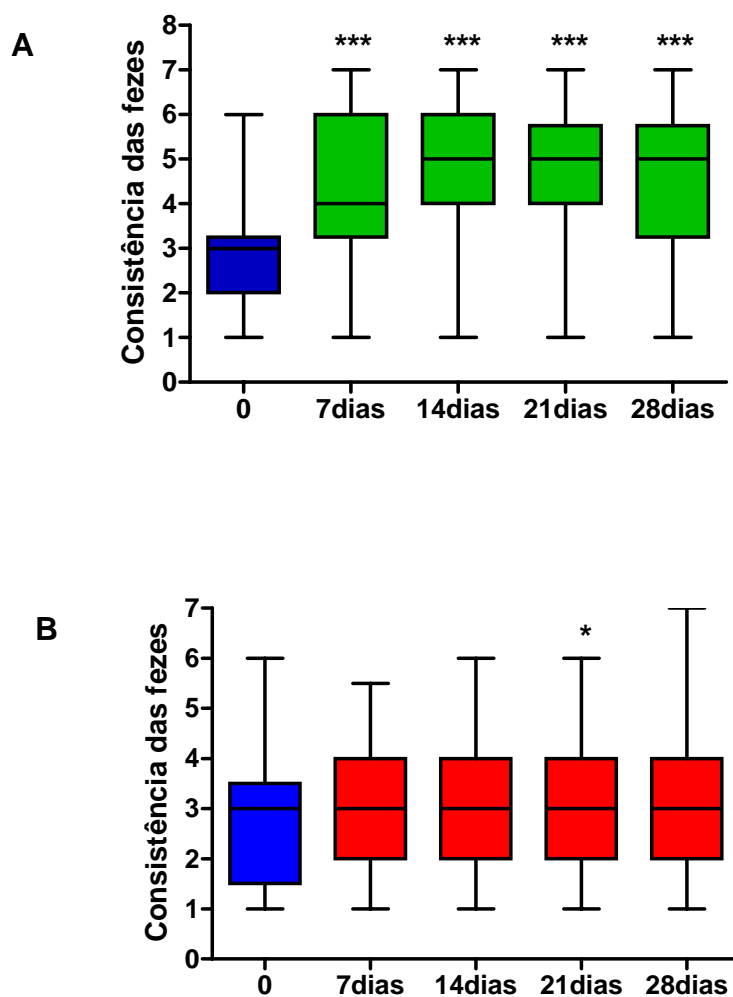


Figura 24 - Consistência das fezes ao longo do tratamento com Metamucil® e Tamarine® em relação ao período antes do tratamento, de acordo com a Escala de Bristol. A: Tratamento com a geléia Tamarine® induziu uma redução da consistência das fezes em todo o período de tratamento ($p < 0,001$). B: Redução significativa na terceira semana ($p < 0,05$). ANOVA seguido do teste de Dunn's.

A comparação entre os grupos de tratamento em cada período de avaliação mostrou que a geléia Tamarine® conseguiu reduzir a consistência das fezes de forma mais significativa que o Metamucil® em todos os períodos de tratamento como observado na figura 25.

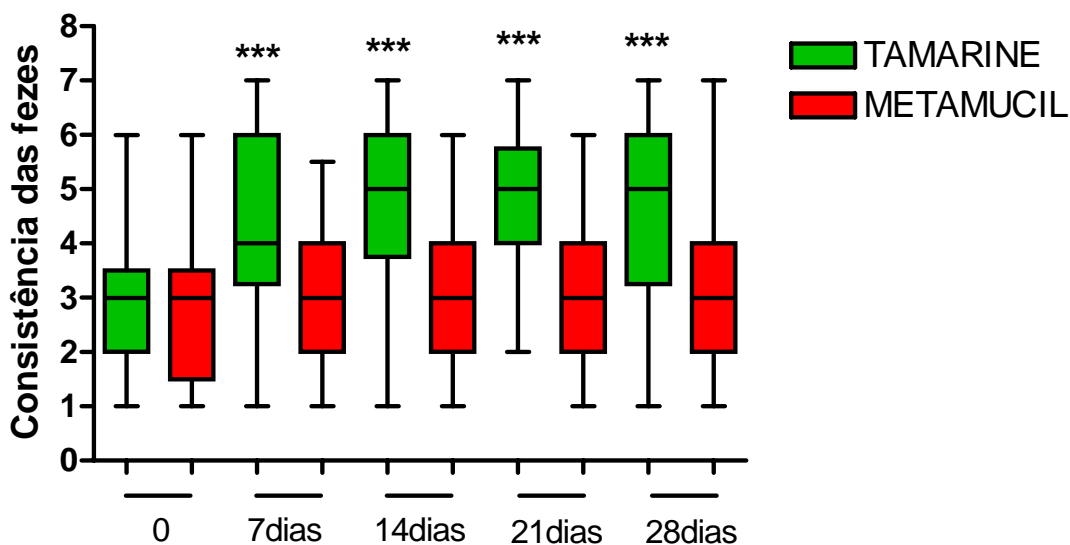


Figura 25 - Comparação da consistência das fezes ao longo do tratamento com Metamucil® e Tamarine® de acordo com a Escala de Bristol em cada semana de tratamento. A geléia Tamarine® melhorou a consistência das fezes em níveis superiores ao Metamucil em todos os períodos de tratamento. Teste de Mann Whitney (***) $p < 0,0001$.

5.3.2.3 Análise subjetiva do tratamento

A avaliação do tratamento também foi feita baseada no grau de satisfação dos pacientes em tratamento e pelos investigadores a cada período de avaliação. Nesta ocasião, uma nota de 0 a 4 era atribuída. Durante o período de tratamento com as duas formulações os conceitos dados pelos pacientes e investigadores demonstraram um bom resultado durante as avaliações, e que os melhores conceitos foram atribuídos pelo grupo tratado com Tamarine® (Figuras 26 e 27).

No período de 14 dias, o conceito mais freqüente atribuído pelos investigadores em relação ao tratamento foi em 38,9% dos casos MUITO BOM para o Metamucil® e 47,6% de EXCELENTE para Tamarine®. A avaliação permaneceu semelhante na avaliação seguinte com conceitos MUITO BOM em 40,35% dos casos do grupo tratado com Metamucil® e 47,61% nos grupos tratados com o Tamarine®. Essa diferença foi estatisticamente significativa na 1ª e 2ª avaliação mostrando uma aceitação maior para a geléia Tamarine® ($p=0,0083$ e $0,0193$ respectivamente).

A avaliação dos pacientes também demonstrou satisfação em relação ao tratamento nos 14 dias iniciais com 42,37% de conceitos BOM para o Metamucil® e 39,68% de EXCELENTE para Tamarine®. A avaliação permaneceu semelhante na avaliação seguinte (28 dias) com conceitos BOM em 38,59% dos casos do grupo tratado com Metamucil® e 45,281% de EXCELENTE nos grupos tratados com o Tamarine®. Quando comparados os tratamentos em cada período de avaliação a geléia Tamarine® obteve as avaliações melhores em relação grupo que utilizou Metamucil® tanto na primeira quanto na segunda avaliação ($p=0,01$ e $0,0367$ respectivamente).

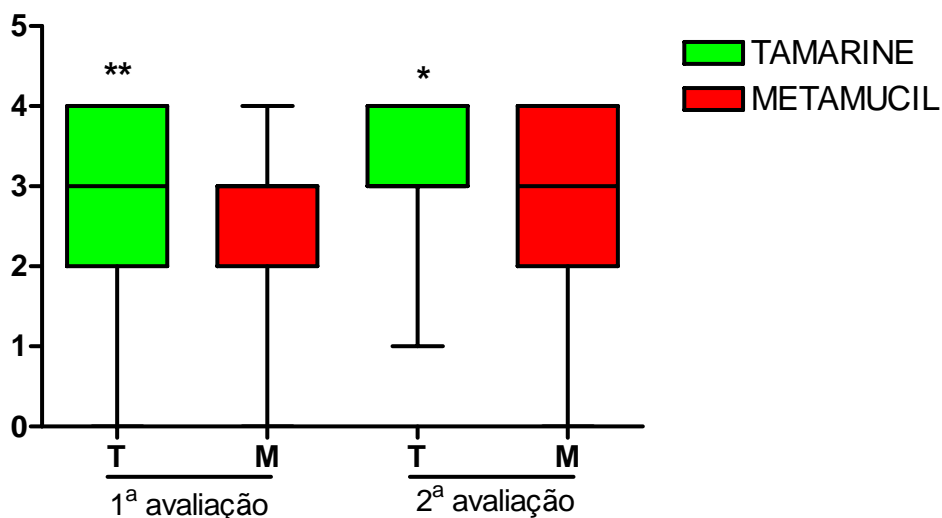


Figura 26 - Análise subjetiva do investigador nas avaliações no 14^o e 28^o dias de tratamento com as formulações Tamarine® e Metamucil®. Melhor avaliação para o grupo tratado com Tamarine® de acordo com teste de Mann Whitney nos dois períodos de avaliação (**p=0,0083 e * 0,0193)

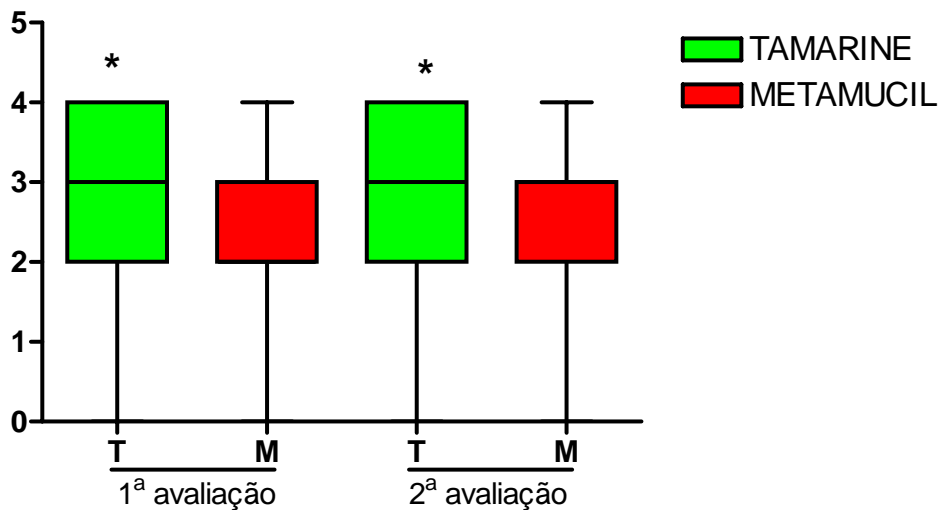


Figura 27 - Análise subjetiva do paciente nas avaliações realizadas no 14^o e 28^o dias de tratamento com as formulações Tamarine® e Metamucil®. Melhor avaliação para o grupo tratado com Tamarine® de acordo com teste de Mann Whitney nos dois períodos de avaliação (*p=0,01 e 0,0367)

5.4 Alimentação e uso de laxantes nos candidatos ao ensaio clínico para tratamento de constipação intestinal

Foram avaliadas as fichas clínicas de 142 voluntários, sendo que nove desses prontuários foram excluídos, pois não tinham informações sobre a alimentação dos voluntários ou as mesmas se encontravam incompletas, restando um total de 133 voluntários para análise da qualidade dos alimentos em relação ao teor de fibras nos portadores de constipação intestinal.

Com as informações cedidas pelos voluntários, foi possível elaborar uma tabela dos alimentos mais rotineiramente consumidos nas principais refeições desses indivíduos (Tabela 29). Pode-se observar que há pouca ingestão de frutas, verduras e cereais integrais. A maior parte da alimentação da maioria dos voluntários é constituída por carboidratos (arroz, feijão, pão e macarrão) e proteínas (oriundas principalmente das carnes). Observa-se, portanto, que dentre os alimentos mais citados o feijão é um dos responsáveis por ajudar a manter certa quantidade de fibra, e que os grãos, frutas e hortaliças, principais fontes, estão em falta na dieta desses voluntários.

Tabela 29 - Lista dos 10 alimentos mais citados pelos pacientes com constipação intestinal avaliados na Unidade de Farmacologia Clínica.

Alimento	n. de voluntários que referiram ingestão durante a consulta
Arroz	132
Feijão	110
Leite	92
Pão carioca	70
Carne de frango	63
Carne de gado	61
Macarrão	54
Bolacha de água e sal	36
Mamão	35
Alface	31

O teor de fibras presente nos alimentos relatados pelos voluntários, foi estimado considerando uma porção de 100g e o resultado mostrou que a maioria dos alimentos referidos foram aqueles com baixo teor de fibras (34,21%) ou sem fibras (23%). Enquanto que raros eram os indivíduos que tinham alimentos com uma boa classificação em fibras (5,26%) para minimizar os sintomas da constipação intestinal.

Os líquidos consumidos pelos possíveis pacientes e que foram citados na consulta médica estão listados na tabela 30, seguidos pelo número correspondente de voluntários que referiram sua utilização. Observa-se uma grande referencia a ingestão de água, embora sua quantidade nem sempre esteja dentro das necessidades diárias, especialmente de um paciente com constipação intestinal.

Tabela 30 - Líquidos ingeridos pelos interessados em tratar sintomas da constipação intestinal no ensaio clínico realizado na Unidade de Farmacologia Clínica.

Líquidos	N	%
Água	133	100
Café	112	84,2
Leite e derivados	97	72,7
Sucos	68	51
Refrigerantes	25	18,7
Chás	10	7,5
Água de côco	3	2,2

N= número de voluntários

Na determinação do volume de líquido ingerido por dia pelos voluntários observou-se que o volume médio obtido foi inferior a quantidade recomendada, além incluir substâncias com ação diuréticas como as xantinas presentes no café e nos refrigerantes a base de cola. Os resultados mostram que nos pacientes onde foi possível realizar a quantificação (n=76), a ingestão de líquidos fica em torno de 1050 mL/dia .

Quando se considerou apenas a ingestão diária de água relatada por 68 dos 76 voluntários, a média do consumo foi de 1026,5 mL, aproximadamente 4 copos por dia. Apenas 38,24% dos avaliados ingeriam a quantidade adequada (no mínimo 1500 mL/dia). O valor máximo referido foi de 4L de água por dia relatado por apenas um voluntário.

Na grande maioria, 61,76%, a ingestão de água estava abaixo dos níveis recomendados. O menor valor encontrado foi um copo de água por dia, referido por três dos entrevistados como mostrado na figura 28.

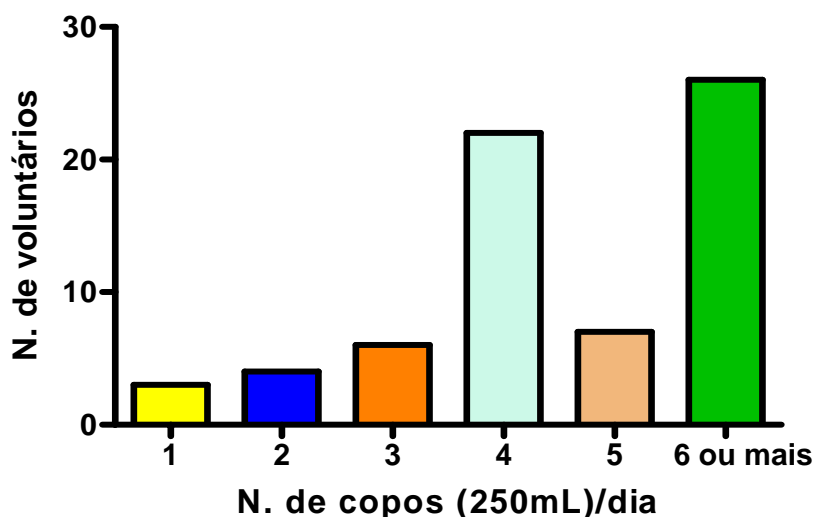


Figura 28 - Quantidade de água ingerida (copos de 250 mL) por dia relatada pelos voluntários que buscaram tratamento para constipação intestinal

Em relação ao emprego de laxantes antes de se iniciar o tratamento, 42,25% (n = 59) dos pacientes avaliados referiram esse hábito e, 52,11% (n = 73) negaram a utilização desse grupo de medicamentos. Os voluntários que relataram o uso de laxantes citaram nove especialidades diferentes, os mais citados foram Lactopurga® (n = 41) e Almeida Prado® (n = 7). Os laxantes relatados na avaliação médica estão apresentados na tabela 22 e sua classificação de acordo com mecanismo de ação farmacológico na figura 29.

Os laxantes estimulantes (sena, bisacodil, sozinho ou em associações), foram os mais empregados pelos voluntários (n=81,81%), relatados pela maioria dos voluntários (Tabela 31) como de utilização esporádica, cuja administração

variava de 2 vezes por semana a 2 vezes por mês. Quanto à prescrição médica das medicações citadas, apenas 11,66% dos voluntários receberam orientação médica para uso de tais medicamentos, a grande maioria fazia automedicação.

Tabela 31 - Laxantes utilizados pelos voluntários para alívio de sintomas da constipação intestinal antes do início do tratamento

Laxantes citados	N	Frequência
Lactopurga	41	62,12%
Almeida prado	7	10,60%
Leite de magnésia	5	7,57%
Senna	6	9,09%
Óleo mineral	3	4,54%
Salamargo	1	1,51%
Agarol	1	1,51%
Lactulona	1	1,51%
Plantabem	1	1,51%

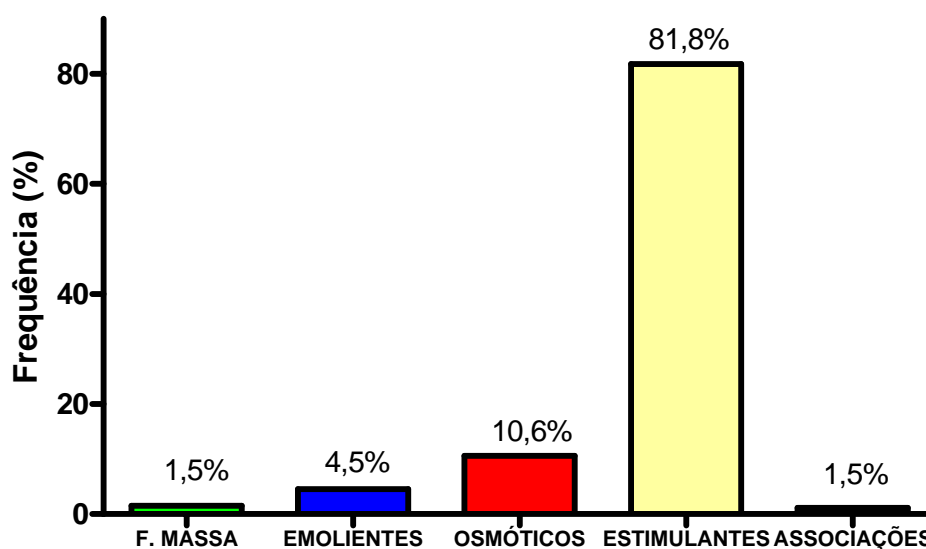


Figura 29 - Classificação quanto ao mecanismo de ação farmacológica dos laxantes utilizados pelos voluntários que buscaram tratamento para constipação intestinal.

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

No Brasil, a legislação de fitoterápicos vem sofrendo modificações nos últimos anos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) elaborou normas para regulamentação desses medicamentos, desde a Portaria nº. 6 de 1995, onde prazos foram estabelecidos para que dados de segurança e eficácia dos fitoterápicos comercializados fossem fornecidos pela indústria farmacêutica, passando pela RDC nº. 17 de 2000 e RDC nº. 48 de 2004, atualmente em vigor.

Essa preocupação dos órgãos regulatórios com a normatização dos medicamentos fitoterápicos propicia a avaliação de quesitos importantes, como o controle de qualidade do produto, além de estudos de eficácia e segurança desses medicamentos (NISHIOKA, 2006). Todos esses aspectos foram realizados com a geléia Tamarine® uma vez que seu uso tradicional não a exime, assim como a qualquer outro fitoterápico de possível toxicidade (NASCIMENTO; TUROLLA, 2006). Os resultados desse trabalho servirão como uma ferramenta de acesso à população a um medicamento de uso tradicional, mas com garantias científicas de segurança e eficácia.

Um dos obstáculos para o processo de normatização dos fitoterápicos é a dificuldade de realização de controle de qualidade dos princípios ativos. De maneira diferente da alopátia, nem o responsável por sua ação farmacológica ou toxicidade são conhecidos, além da quantidade de compostos que se fazem presentes nessas formulações e em muitos casos, ausência de marcadores químicos para identificá-los (NETTO *et al.*, 2006).

A geléia Tamarine® tem cinco tipos diferentes de plantas cuja composição, extremamente complexa, dificulta a identificação e quantificação usando métodos farmacopéicos para seus constituintes isolados. A técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) permite a realização de análises qualitativas e quantitativas, quando o detector gera um espectro de absorção correspondente a cada pico e esse pode ter seus tempos de retenção e espectros de absorção característicos comparado com padrões.

A ausência de marcadores específicos na análise qualitativa foi contornada utilizando o conceito de fitoequivalência, ou seja, a avaliação da constância da atividade farmacológica com o mesmo perfil químico (NETTO *et al.*, 2006; WHO 1998). Isso foi executado empregando soluções preparadas com os ativos isolados para se comparar com o perfil cromatográfico da geléia Tamarine.®

Como a metodologia utilizada não estava descrita na Farmacopéia, a técnica foi validada de acordo com as normas da Anvisa (BRASIL, 2003) com o objetivo de demonstrar que o método era apropriado para determinação qualitativa, quantitativa e/ou semi-quantitativa. A metodologia utilizada foi considerada eficaz, pois os perfis cromatográficos obtidos permitiram a identificação de seus constituintes e mantiveram suas proporções constantes ao longo das corridas analíticas (SHARAPIN, 2000; NETTO *et al.*, 2006). E isso foi comprovado pelos coeficientes de variação das corridas sempre dentro dos valores especificados pela Anvisa, seja para lotes recém fabricados como para antigos que se mantiveram estáveis por dois anos após a data de fabricação.

De acordo com a norma em vigor, além da realização do controle de qualidade “*in vitro*”, a eficácia e segurança terapêutica de um fitoterápico devem ser determinadas através de avaliações não somente em animais experimentais mas também em humanos. Essas medidas visam evitar ou ao menos minimizar o risco de surgirem efeitos adversos graves ou fatais após a liberação para a comercialização.

Chapuy e Tranchant (1972) relataram a ação farmacológica da geléia Tamarine® na dose de 5 a 15g por dia. Essas ações são decorrentes da combinação de plantas como as espécies de *Cássia fistula* e *angustifólia*, *Tamarindus indica* *Coriandrum sativum* e *Glycyrrhiza glabra* presentes como os ativos da formulação. Baseado no mecanismo de ação dos seus constituintes, a geléia Tamarine® é classificada como um laxante devido sua ação no intestino grosso que induz estímulo do peristaltismo colônico reduzindo absorção e aumentando excreção de água no íleo e cólon, contribuindo dessa forma na fluidificação do bolo fecal (LENG-PESCHOLOW, 1992; PDR FOR HERBAL MEDICINES, 1999).

Todos os constituintes dessa formulação são substâncias largamente empregadas pela população e tem seu uso tradicional consolidado pela baixa

incidência de eventos adversos. Tal segurança não é garantida quando esses princípios ativos são associados tendo em vista que muitas de suas ações podem ser potencializadas pelo efeito sinérgico, por isso a necessidade de estudar a formulação apesar de seu uso tão difundido.

A administração de 5g da geléia Tamarine® por 28 dias em voluntários saudáveis mostrou efeitos adversos compatíveis com sua indicação terapêutica como laxativo. A sena contida nas espécies de *Cássia* bem como o tamarindo com seus ácidos orgânicos e pectinas podem provocar, em algumas pessoas, cólicas abdominais mesmo em doses terapêuticas devido sua ação sobre o trânsito intestinal (LEMLI, 1996; MORGAN, 1994). Todos os efeitos indesejáveis apresentados considerados associados ao tratamento em questão, cólicas, diarreia, flatulência, aumento da frequência evacuatória, fezes mais amolecidas e náuseas, podem ser explicados pelos efeitos dessas plantas sobre o trato gastrointestinal.

A intensidade e frequência desses efeitos indesejáveis foram extremamente variáveis, uma vez que essa etapa de avaliação da segurança é feita em voluntários saudáveis. Nessas condições o impacto do tratamento vai depender do hábito intestinal normal desses indivíduos que pode variar de 3 evacuações/dia a 3 vezes por semana, influenciada por fatores psicológicos, dieta e estilo de vida dos voluntários (AMBROGINI JÚNIOR; MISZPUTEN, 2002). Vasconcellos (2004) encontrou o mesmo tipo de efeitos adversos ao avaliar em voluntários saudáveis cápsulas de Tamaril®, uma formulação com constituintes de ação laxativa semelhantes.

Apesar dessa variação, a utilização de voluntários saudáveis em estudos fase I para avaliação da segurança de medicamentos evita erros de interpretação dos resultados e possíveis alterações tanto clínicas quanto laboratoriais que possam surgir na presença de outras patologias ou tratamentos crônicos (BERKOWITZ, 2005).

O uso prolongado e em alta quantidade de sena e alcaçuz causa diarreia que pode levar a perdas hidroeletrolíticas, principalmente de potássio pelas fezes e por via renal mediada pela secreção compensatória de aldosterona (ALONSO, 1998). Nenhuma alteração dessa natureza foi observada nos voluntários estudados, assim como em outros estudos que empregaram as doses recomendadas de

senosídeos (HEINY, 1976; LENG-PESCHLOW, 1993; ROSPRICH, 1980). Apenas o sódio teve seus valores com reduções significativas em uma das semanas de tratamento, muito embora consideradas sem significado clínico já que se encontravam dentro dos valores de referência.

Alterações eletrolíticas como a hipocalemia geralmente aparecem após décadas de abuso de laxantes ou são precipitadas por vômitos freqüentes e desnutrição, condições freqüentemente associados com quadros de anorexia nervosa (OSTER; MATERSON; ROGERS, 1980). A diminuição local de potássio no rim e intestino pode interferir em sua função e se manifestar mesmo sem alterações nas concentrações séricas. A hipocalemia sistêmica quando instalada resulta em anormalidades cardiovasculares, fraqueza muscular, fadiga, alcalose metabólica e confusão mental (MOTTA, 2005). Nenhum desses sintomas se manifestaram nos voluntários do estudo.

O sene e o alcaçuz podem induzir aparecimento de nefrite, ou de maneira indireta uma neuropatia caliopênica, conseqüência da redução local de potássio no rim (ALONSO, 1998; BIRKNER; MÜLLER-LISSNER, 1997). Os resultados obtidos no presente trabalho não evidenciaram indícios de perda de potássio, proteínas totais ou suas frações na dose utilizada. Todos os parâmetros de avaliação de função renal permaneceram dentro da faixa de normalidade. De maneira semelhante a outros estudos em voluntários saudáveis (VASCONCELLOS, 2004) e em pacientes idosos tratados com sena durante seis meses e que não apresentaram modificações nos parâmetros renais avaliados (EMERIAU *et al.*, 1983).

Quanto à análise de função hepática, as variações estatisticamente significantes observadas durante o período de tratamento aconteceram em períodos isolados e normalizaram nas avaliações seguintes mesmo com a continuidade do tratamento. Há poucas informações disponíveis sobre os efeitos que os constituintes da geléia Tamarine® possam induzir ao fígado, principalmente em relação à toxicidade. Pelo contrário, *Glycyrrhiza glabra* e *Cássia fistula* teriam efeito hepatoprotetor e reduziram os níveis séricos das transaminases hepáticas em casos de hepatites (BHAKTA *et al.*, 1998; SHIBATA, 2000).

A oscilação no Gama GT variou dentro dos valores de normalidade de 15 a 73 U/L. A bilirrubina mostrou aumento apenas na 1ª semana, mas sem significado

clínico uma vez que se determina como sinais de toxicidade valores aumentados acima de no mínimo 1,5 vezes o valor de referência (NCI, 2006). O aumento discreto dos níveis de proteínas séricas também foi considerado sem significado clínico, já que sua redução é que indica sinais de hepatotoxicidade (MOTTA, 2005).

Diversos autores relatam ações do tamarindo e do coentro sobre o metabolismo de lipídeos e carboidratos auxiliando a reduzir níveis de açúcar e colesterol no sangue (LAL *et al.*, 2004; SRINIVASAN, 2005) e reduzindo o risco de hipertensão, e a formação de ateromas (IFTEKHAR *et al.*, 2006; LANDI LIBRANDI *et al.*, 2007; MARTINELLO *et al.*, 2006).

Nenhuma alteração significativa na glicemia ou nos triglicérides foi evidenciada nos voluntários que receberam a geléia Tamarine®. Entretanto, ao se avaliar as dosagens de colesterol nos voluntários do sexo masculino houve uma redução significativa a partir da segunda semana, que permaneceu até a avaliação pós-estudo. A análise toxicológica de um fitoterápico empregando os mesmos princípios ativos não mostrou tal redução (VASCONCELLOS, 2004) e as mesmas podem ter ocorrido por modificação na dieta dos voluntários, já que os mesmos continuavam o estudo com suas dietas normais, sem que nenhuma restrição ou orientação dietética fosse feita.

O papel do hemograma na análise toxicológica de um fármaco é verificar se sua administração é capaz interferir na produção ou na remoção das células sanguíneas da linhagem linfóide ou eritróide (LORENZI, 2003). Apesar da redução significativa da hemoglobina e hematócrito, essas se encontravam nos limites de normalidade dos referidos parâmetros. O mesmo ocorreu com os leucócitos que reduziram na terceira semana e voltaram a aumentar de maneira significativa nas semanas seguintes até normalizar ao final do estudo. Tais alterações não evidenciam sinais de toxicidade hematológica como descrito no estudo de Abukakar, Ukwuani e Shehu (2008) após análise do tamarindo ou da sena (MENGS, 1988) sobre a função hematológica em animais experimentais.

A administração de sene em longo prazo também pode ocasionar colite reativa ou constipação paradoxal (DUFOUR *et al.*, 1983; SHAEFER, 1998), efeitos adversos não evidenciados no período de tratamento.

A ação laxativa de algumas plantas, dentre elas a Sena, deve-se em parte aos seus constituintes heterosídeos OH-antracênicos ou diantronas-8-8'-diglicosídeos chamados de senosídeos A-F, com predomínio dos senosídeos A e B (FALKENBERG, 2002). Esses heterosídeos são formados por um núcleo antracênico ligado a uma "ose". Os frutos da *Cássia fistula L.* cultivada no Brasil e em outros países, apresentam senosídeos A e B, reína e outros antranóides em concentrações menores que os senes oficiais, podendo ser considerados laxantes suaves (WAGNER, 1988).

Durante a secagem da planta, através de uma combinação de reações redox e processos enzimáticos, formam-se a partir desses glicosídeos as correspondentes diantronas e antraquinonas (WAGNER, 1988). A presença de antraquinonas livres, resinas e taninos são responsáveis por efeitos secundários e instabilidade física encontrados em preparados elaborados com extratos totais (ALONSO, 1998).

A ligação de uma molécula de açúcar no núcleo antracênico dos senosídeos o deixa com alto peso molecular e hidrossolubilidade, o que reduz sua absorção (FAIRBAIRN, 1949). Essa baixa capacidade de absorção aumenta a ação laxante desses agentes por reduzir sua migração para a corrente sanguínea além de evitar formação de metabólitos possível com a atividade tóxica (GRIMMINGER, 1993).

A geléia Tamarine[®] tem na sua composição apenas os senosídeos A e B com baixas concentrações de derivados antracênicos livres, o que explica a sua maior potência e ausência de toxicidade no plexo mioentérico (DUFOUR *et al.*, 1983; DREENSEN; EYSSEN; LEMLI, 1981; SIEGERS, 1992; WITTE, 1993).

A associação do Sene (*Cássia angustifolia* e *Cássia fistula*) com o tamarindo (*Tamarindus índice*), que também possui atividade laxativa, propicia utilização de menores concentrações de senosídeos e contribui para a sua baixa toxicidade e menor incidência de eventos adversos, como observado tanto nos estudos de toxicologia como de eficácia terapêutica da geléia Tamarine[®].

Por outro lado, os óleos essenciais do coentro (*Coriandrum sativum*) estimulam a secreção de suco gástrico e têm ação carminativa e espasmolítica (VIDAL ORTEGA, 1995). O alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*) possui um flavonóide

liquiritosídeo que também lhe confere ação antiespasmódica e antiflatulenta. Essas plantas são úteis quando associadas ao Sene, contribuindo para atenuar os espasmos e a flatulência (ACCAME, 2001; TAKADA; TOMODA; SHIMIZU, 1992).

Objetivando comprovar a ação laxativa dessa combinação de fitoterápicos que compõem a geléia Tamarine® em pacientes com constipação intestinal funcional, o primeiro passo era determinar que critérios definiriam a constipação intestinal. Uma vez que se trata de um sintoma, sua forma de manifestação pode ser variável e isso poderia interferir na interpretação final dos resultados ou nos critérios de seleção.

Além disso, a maioria dos pacientes associa constipação com frequência evacuatória e esse não é um parâmetro que sozinho possibilite um diagnóstico (MORAES FILHO *et al.*, 2000). A utilização dos critérios de Roma II é uma maneira de dar consistência ao diagnóstico clínico (THOMPSON *et al.*, 1999) muito usado nos ensaios clínicos que associa a informação do número de evacuações a outros achados clínicos, como dor, esforço ou sensação de evacuação incompleta (AMARAL, 2005; DROSSMAN *et al.*, 2000).

O emprego desse critério foi uma das principais causas de não randomização dos voluntários no estudo, pois muitos dos que se consideravam constipados não preencheram os parâmetros exigidos para serem definidos como tal, principalmente porque a principal queixa era apenas por não evacuar diariamente.

A escolha do *Psyllium* como fármaco controle foi devido a sua utilização como terapia de primeira escolha no tratamento da constipação intestinal funcional (PETTICREW; WATT; BRAND, 1999; TRAMONTE 1997). A sua eficácia terapêutica associada à boa tolerabilidade (MCRORIE *et al.*, 1998; VODERHOLZER *et al.*, 1997) e poucas contra-indicações o tornam uma boa alternativa de tratamento a ser empregado (BALJIT, 2007; OLIVER, 2000).

Dos voluntários que preencheram os critérios de inclusão, 96,9% eram do sexo feminino confirmando a epidemiologia da constipação intestinal em diferentes populações que aponta sua maior prevalência em mulheres (TALLEY *et al.*, 1993; CHIARELLI; BROWN; MCEL DUFF, 2000).

Os voluntários do estudo de eficácia terapêutica foram distribuídos no grupo em tratamento com a geléia Tamarine® ou no grupo controle positivo Metamucil® utilizando uma randomização do tipo pareada. Nessa metodologia, são formados pares de participantes inicialmente e a alocação aleatória é feita no interior do par, de tal forma que um indivíduo receba o tratamento em estudo e o outro o controle, proporcionando um maior equilíbrio entre os grupos (ESCOSTEGUY, 1999).

O desenho do estudo foi do tipo paralelo e aberto. Apesar dos estudos cegos serem o padrão ouro para ensaios clínicos (ESCOSTEGUY, 1999), a apresentação das formulações era muito diferente, já que tínhamos o Tamarine® na forma de geléia e o Metamucil® como um sachê que precisava ser diluído na hora da administração. Essa diferença farmacotécnica permitia a identificação do tipo de tratamento realizado pelo voluntário por mais que o avaliador não tivesse conhecimento da randomização.

Assim como no estudo de toxicologia, a formulação foi bem tolerada pelos pacientes e os eventos adversos foram compatíveis com a indicação terapêutica da formulação. Todos os exames laboratoriais realizados antes e após os 28 dias de tratamento permaneceram dentro dos valores de referência esperados e não houve nenhuma variação estatisticamente significativa, confirmando mais uma vez a segurança da medicação.

Na análise da eficácia da geléia Tamarine® como laxante nos pacientes com constipação intestinal, foi considerado como parâmetro primário de eficácia terapêutica o número de evacuações. Embora esse parâmetro não seja a principal forma de diagnóstico (THOMPSON *et al.*, 1999) é uma das formas mais fáceis de quantificar a modificação do trânsito intestinal em ensaios clínicos de drogas de ação laxativa (AGRA, 1998; CHICOURI, 2001; KIENZLE-HORN *et al.*, 2006), ao invés de outros estudos que avaliam quantidade de água ou peso das fezes dos pacientes (McRORIE, 1998).

Dietas ricas em fibras ou laxantes formadores de volume como o psyllium, aumentam a massa fecal, estimulam peristaltismo, acumulam água e bactérias no cólon induzindo formação de gases que potencializam seus efeitos no trânsito intestinal (MULLER-LISSNER, 1988). Esse aumento no trânsito intestinal foi

constatado no grupo tratado com o Metamucil® pelo maior número de evacuações semanais em relação ao período basal, uma melhora de 100% após 28 dias de tratamento.

Os voluntários em tratamento com a geléia Tamarine® também apresentaram elevação nas evacuações semanais em relação ao período sem tratamento. O nível de melhora dos pacientes foi de 261% e esse foi significativamente superior quando comparado ao grupo do Metamucil®. A mesma superioridade se viu na redução do número de dias consecutivos sem evacuações quando foi administrada a geléia Tamarine®. Tal vantagem pode ser explicada pela combinação de plantas com ação laxante na formulação que combinam propriedades inibidoras da reabsorção de sais e líquidos, além de aumentar de maneira direta a função propulsora do intestino com estimulação do plexo mioentérico (ALONSO, 1998; KLASCHIK; NAUCK; OSTGATHE, 2003; MATOS 2000).

A consistência das fezes também atua como parâmetro de eficácia terapêutica representando uma das causas de desconforto e dor durante as evacuações de pacientes constipados (QUAH *et al.*, 2006). O acúmulo de água nas fezes pode ser induzido por diferentes tipos de laxantes, que as tornam mais fluidas, facilitando sua eliminação e reduzindo o desconforto trazido pela constipação (LENNARD-JONES, 1993).

Ambos os tratamentos aumentaram os escores de consistência das fezes indicando que essas se tornam menos duras, apesar que o Metamucil® se tornou significante apenas após 21 dias de tratamento, ao contrário do Tamarine®. A combinação de ações osmóticas, estimulantes de peristaltismo e secretagogas exercem uma ação mais drástica ao controle de líquidos intestinais reduzindo a consistência das fezes de maneira significativa em todas as semanas de avaliação e os mesmos foram estatisticamente superiores a todos os resultados do Metamucil®.

Medidas globais de avaliação de eficácia pelo paciente e/ou investigadores são métodos empregados para quantificar o nível de satisfação ao final de um tratamento (MULLER-LISSNER *et al.*, 2003; SYKES, 2007) e representam a resposta do mesmo no alívio dos sintomas, na tolerabilidade da formulação e seus efeitos adversos. A geléia Tamarine® obteve respostas mais

satisfatórias que o Metamucil® nos períodos de avaliação, tanto pelos pacientes do estudo quanto pelos investigadores.

Apesar da impossibilidade de realização do estudo duplo-cego, concordamos com Quah *et al.* (2006) quando afirmam que possíveis vieses estariam a favor das fibras, uma vez que existe uma alta divulgação de seus efeitos benéficos não somente em constipação como no tratamento de dislipidemias, diabetes, e outras inúmeras condições patológicas.

Vale salientar que, apesar de ambos os tratamentos farmacológicos mostrarem sua eficácia clínica, provavelmente uma boa parte desses pacientes teriam seus sintomas reduzidos apenas com uma dieta e ingestão de fluidos adequada. De acordo com Richmond e Wright (2004), a deficiência de fibras e líquidos são fatores de risco para modificações no trânsito intestinal. Orientações sobre mudanças de hábitos alimentares e estilo de vida não foram realizadas no início da terapia para não influenciar no resultado final, uma vez que o estudo tinha objetivo de avaliar eficácia de laxantes. Os voluntários continuaram com suas dietas habituais e receberam orientação somente na avaliação final após uma semana de interrupção de seus tratamentos.

Apesar de muitos dos voluntários já conhecerem as orientações sobre alterações de estilo de vida, as mudanças nem sempre são possíveis. A correria da vida moderna com menos tempo para atividades físicas ou até mesmo para preparar refeições, aliados a uma maior disponibilidade de alimentos prontos e com menos fibras, são fatores que dificultam tais mudanças. O resultado final disso tudo é o grande consumo de laxantes através da automedicação como relatado por outros autores (BLESER *et al.*, 2005).

Nos casos de constipação intestinal mais grave, as condutas não farmacológicas podem não trazer sucesso terapêutico quando adotadas isoladamente, nesse caso não deve haver obstáculos para a utilização de medicamentos. A terapia adequada evita conseqüências graves dessa desordem que incluem a impactação fecal, incontinência e, em casos mais graves, mortalidade associada à perfuração intestinal (AMBROGINI JÚNIOR; MISZPUTEN, 1999).

Deve-se ressaltar que não apresentar atividade intestinal diária, bem como fezes líquidas, não é necessariamente uma situação onde se deva empregar

tratamento farmacológico com qualquer laxante. Utilizá-los com esse objetivo pode representar uso abusivo aumentando a chance de manifestação de efeitos adversos indesejáveis (LENG-PESCHLOW, 1992).

A geléia Tamarine® se mostrou uma alternativa eficaz para tratamento da constipação intestinal. Sua administração racional e em doses terapêuticas induz evacuações sem esforço e com quantidade fisiológica de água nas fezes. Representando uma alternativa de baixo custo, eficiente e segura para melhorar qualidade de vida e reduzir o desconforto de pacientes com constipação intestinal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O método desenvolvido e validado comprovou a qualidade das amostras da geléia Tamarine® testadas utilizando cromatografia líquida de alta eficiência pelas provas de identificação dos constituintes e pela estabilidade das amostras após 2 anos de armazenamento.

Os dados colhidos através de anamnese, exame físico, laboratoriais e eletrocardiográficos dos voluntários saudáveis encontraram-se dentro dos limites de normalidade ou apresentaram alterações discretas sem significância clínica. Os eventos adversos existentes mostraram-se de acordo com os efeitos farmacológicos esperados conforme referido na literatura sobre as plantas que compunham o medicamento. Essas evidências indicam ausência de toxicidade sistêmica com a utilização da geléia Tamarine® por via oral, durante 28 dias consecutivos na dose de 5 g/dia.

A maioria dos voluntários que procuraram participar do estudo de eficácia, inclusive aqueles que não entraram no estudo, apresentaram uma baixa taxa de alimentos ricos em fibras em suas dietas bem com uma ingestão de líquidos inferior ao volume diário recomendado. Além disso, uma boa parte dos mesmos utilizava laxantes, especialmente os estimulantes, sem orientação médica.

O ensaio clínico em pacientes com constipação intestinal mostrou que o fitoterápico utilizado é eficaz como laxante ao aumentar o número de evacuações e melhorar a consistência das fezes em relação ao período basal desses voluntários, bem como quando comparados ao grupo tratado com Metamucil®. O alívio dos sintomas da constipação foi superior no grupo tratado com a geléia Tamarine® e os efeitos adversos observados foram equivalentes aos do grupo controle positivo, comprovando dessa maneira a segurança e eficácia terapêutica dessa formulação.

CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

A geléia Tamarine® apresentou eficácia terapêutica e segurança quando empregada cronicamente na dose 5g/dia em pacientes com constipação intestinal funcional.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

A Constituents – *Plantago ovata* (Psyllium) (Monograph). **Alternative Medicine Rev.**, v. 7, n. 2, p. 155-159, 2002.

ABUKAKAR, M. G.; UKWUANI, A. N.; SHEHU, R. E. An evaluation of the toxic effect of *Tamarindus indica* pulp extract in albino rats. **J. Pharmacol. Toxicol.**, v. 3, n. 2, p.111-118, 2008.

ACCAME, M. E. C. Terpenos III: Triterpenos y esteroides. **Panorama Act. Med.**, v. 25, n. 24, p. 124-130, 2001.

ACHARYA, S. K.; DASARATHY, S.; TANDON, A.; JOSHI, Y. K.; TANDON, B. N. A preliminary open trial on interferon stimulator (SNMC) derived from *Glycyrrhiza glabra* in the treatment of subacute hepatic failure. **Indian J. Med. Res.**, v. 98, p. 69-74, Apr. 1993.

AGRA, Y.; SACRISTAN, A.; GONZÁLEZ, M.; FERRARI, M.; PORTUGUÉS, A.; CALVO, M. J. Efficacy of *Senna* versus Lactulose in Terminal Cancer Patients Treated with Opioids. **J. Pain Symptom Management**, v. 15, n. 1, p.1-7, 1998.

ALONSO, J. R. **Tratado de fitomedicina**. Buenos Aires: Isis Ediciones SRL, 1998.

AMARAL S. S. **Constipação**. Disponível em:
<http://www.institutofleury.org.br/site/calandra.nsf/0/DACEBEA281F0379B03256C1D0070972C?opendocument&pub=T&proj=site_instituto&gen=dg_eventos>. Acesso em: 20 fev. 2006.

AMBROGINI JÚNIOR, O.; MISZPUTEN, S. J. Obstipação intestinal crônica. **Sinopse de Gastroenterologia**, v. 2, n. 3, 1999. Disponível em:
http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=1079 Acesso em : 20 fev. 2006.

AMBROGINI JÚNIOR, O.; MISZPUTEN, S. J. Constipação intestinal crônica. **Rev. Bras. Med.**, v. 59, n. 12, p.133-139, 2002.

AMMON, H. P. T.; KELBER, O.; OKPANYI, S. N. Spasmolytic and tonic effect of Iberogast[®] (STW 5) in intestinal smooth muscle. **Phytomed**, v. 13, n. 1, p. 67-74, 2006.

ANDERSON, J. W.; ALLGOOD, L. D.; TURNER, J.; OELTGEN, P. R.; DAGGY, B. P. Effects of *psyllium* on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 70, n. 4, p. 466-473, 1999.

ANDERSON, J. W.; ALLGOOD, L. D.; LAWRENCE, A.; ALTRINGER, L. A.; JERDACK, G. R.; HENGHELD, D. A.; MOREL, J. G. Cholesterol-lowering effects of *psyllium* intake adjunctive to diet therapy in men and women with

hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 71, n. 2, p. 401-402, 2000.

ANDRE, S. B.; RODRIGUEZ, T. N.; MORAES FILHO, J. P. Constipação Intestinal. **Rev. Bras. Med.**, v. 57, n.12, p. 53-63, 2000.

ANNELLS, M.; KOCK, T. Constipation and the preached trio: diet, fluid intake, exercise. **Int. J. Nurs. Stud.**, v. 40, n. 8, p. 843-852, 2003.

BAHIA. Secretaria da Agricultura, Irrigação e Reforma Agrária. Disponível em: <<http://www.bahia.ba.gov.br/seagri/Tamarindo.htm>>. Acesso em: 20 dez. 2005.

BALJIT, S. *Psyllium* as therapeutic and drug delivery agent. **Int. J. Pharma.**, v. 334, n. 1/2, p. 1-14, 2007.

BERKOWITZ, B. A. Avaliação básica e clínica de novas drogas. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

BHAKTA, T.; MUKHERJEE, P. K.; MUKHERJEE, S. K.; BANERJEE, S.; MANDAL S.C., MAITY, T. K.; PAL, M.; SAHA, B. P. Evaluation of hepatoprotective activity of *Cassia fistula* leaf extract. **J. Ethnopharmacol.**, v. 66, n. 3, p. 277–282, Sept. 1999.

BIRKNER, B.; MULLER-LISSNER, S. A. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 92, n. 1, p. 95-98, Jan. 1997.

BLESER, S.; BRUNTON, S.; CARMICHAEL, B.; OLDEN, K.; RASCH, R.; STEEGE, J. Management of chronic constipation. Recommendations from a consensus panel. **J. Fam. Pract.**, v. 54, n. 8, p. 691-698, 2005.

BORUM, M. L. Constipation: evaluation and management. **Prim. Care**, v. 28, n. 3, p. 577-590, 2001.

BRANDÃO, A. B. M. Laxativos e antidiarréicos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

BRASIL. Resolução nº 116, de 8 de agosto de 1996. Publica proposta de Norma para estudo da Toxicidade e da Eficácia de Produtos Fitoterápicos (anexos I e II). **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder executivo, Brasília, DF, 12 ago. 1996a. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=772>>. Acesso em: 20 dez. 2006.

BRASIL. Resolução nº 17, de 24 de fevereiro de 2000. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder executivo, Brasília, DF, 25 fev. 2000. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1380>>. Acesso em: 20 dez. 2006.

BRASIL. Resolução nº 560, de 2 de abril de 2002. Dispõe sobre o Guia para realização de estudos de estabilidade. **Diário Oficial [da] República Federativa do**

Brasil, Poder executivo, Brasília, DF, 3 abr. 2002. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=7245>>. Acesso em: 20 dez. 2006.

BRASIL. Resolução nº 899, de de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o Guia para realização de estudos de estabilidade. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder executivo, Brasília, DF, 2 jun. 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm>. Acesso em: 20 dez. 2006.

BRASIL. Resolução nº 48, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder executivo, Brasília, DF, 18 mar. 2004a. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=10230>>. Acesso em: 20 dez. 2006.

BRASIL. Resolução nº 398, de 12 de novembro de 2004. Dispõe sobre o Guia para realização de estudos de estabilidade. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder executivo, Brasília, DF, 16 nov. 2004. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=10170>>. Acesso em: 20 dez. 2006.
b.

BRASIL. Resolução nº 1, de 29 de julho de 2005. Dispõe sobre o Guia para realização de estudos de estabilidade. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder executivo, Brasília, DF, 29 jul. 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/01_05_re_comentada.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2006.

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

BULPITT, J. **Randomised Controlled Clinical Trials**. 1st ed. Deng Hang: Martinus Nijhoff, 1993.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytoterapeutic agents). **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 33, n. 2: p.179-189, 2000.

CARTAÑÁ, C. Coriandro **OFFARM**, v. 12, n. 8, p. 85-86, 1993a.

CARTAÑÁ, C. Regaliz **OFFARM**, v. 12, n. 3, p. 87-88, 1993b.

CHAPUY, P.; TRANCHANT. La'utilisation de la Tamarine dans un service de gériatrie chronique. **Gerontologie**, v. 72, n. 9, p. 65-69, 1972.

CHERBUT, C. Motor effects of short-chain fatty acids and lactate in the gastrointestinal tract. Symposium on 'Dietary fibre in health and disease. short-chain fatty acids'. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 62, n.1, p. 95-99, Feb. 2003.

CHIARELLI, P.; BROWN, W.; MCELDOFF, P. Constipation in Australian women: Prevalence and Associated Factors. **Int. Urogynecol. J.**, v. 11, n. 2, p. 71–78, 2000.

CHICOURI, M. J. Combinação de *Psyllium husk* com parafina microencapsulada versus placebo no tratamento da constipação intestinal. Um estudo randomizado, duplo-cego. **Rev. Bras. Med.**, v. 5, n. 9, p. 672-676, 2001.

CHITHRA, V.; LEELAMMA, S. Hypolipidemic effect of coriander seeds (*Coriandrum sativum*): mechanism of action. **Plant Foods Hum. Nutr.**, v. 51, n. 2, p.167–172, 1997.

COON, J. T.; ERNST, E. Complementary and alternative therapies in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. **J. Hepatol.**, v. 40, n. 3, p. 491-500, 2004.

CORAZZIARI, E. Definition and epidemiology of functional gastrointestinal disorders. **Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.**, v. 18, n. 4, p. 613-631, 2004.

DAVIES, N. M.; LONGSTRETH, J.; JAMALI, F. Misoprostol therapeutics revisited. **Pharmacotherapy**, v. 21, n. 1, p. 60-73, 2001.

DEHPOUR, A.; ZOUFAGHARI, M.; SAMADIAN, T.; VAHEDI, Y. The protective effect of liquorice components and their derivatives against gastric ulcer induced by aspirin in rats. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 46, n. 2, p. 148-149, 1994.

DENNEHY, E. C.; TSOUROUNIS, C. Fitoterápicos (“Ervas medicinais”) e suplementos dietéticos. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 943-55.

DETTMAR, P. W.; SYKES, J. A multi-centre, general practice comparison of ispaghula husk with lactulose and other laxatives in the treatment of simple constipation. **Curr. Med. Res. Opin.**, v. 14, n. 4, p. 227-233, 1998.

DIAS DA ROCHA, F. **Formulário terapêutico de plantas medicinais cearenses, silvestres e cultivadas**. Fortaleza: Progresso, 1947.

DI STASI, L. C. **Plantas medicinais: arte e ciência**. São Paulo: UNESP, 1996.

DHARMANANDA, S. Terapias mediante hierbas chinas para el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia. In: **Fitoterapia china**. Estimular lãs defensas de outra forma. [S.I.]: Edit. Medicinas Complementares, 1992.

DREENSEN, H.; EYSSEN, L.; LEMLI, J. The metabolism of sennosides A and B by the intestinal microflora: In vitro and in vivo studies on the rat and the mouse. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 33, n. 10, p. 679-681, 1981.

DROSSMAN, D. A.; CORAZZIARI, E.; TALLEY, N. J.; THOMPSON, W. S.; WHITEHEAD, W. E. **Rome II. The functional gastrointestinal disorders**. 2nd ed. McLean, VA: Degnon Associates, 2000. p. 382–391.

DUARTE, M. A.; PINTO, P. C. G.; PENNA, F. J. Distúrbios gastrointestinais funcionais na criança e no adolescente. **Rev. Med. Minas Gerais**, v. 14, n. 1, supl. 1, p. S13-S9, 2004.

DUFOUR, P.; GENDRE, P. Ultrastructure of mouse intestinal mucosa and changes observed after long term anthraquinone administration. **Gut**, v. 25, n. 12, p. 1358-1363, 1984.

DUFOUR, P.; GENDRE, P.; MEUNIER, J. M.; CANELLAS, J. Tolerance of mouse intestinal mucosa to prolonged ingestion of senna powder. **Ann. Pharm. Fr.**, v. 41, n. 6, p. 571-578, 1983.

DUFOUR, P.; GENDRE, P.; MEUNIER, J. M.; CANELLAS, J. Tolérance de la muqueus intestinale de la souris à l'ingestion prolongée d'une poudre de Séné. **Ann. Pharm. Fr.**, v. 41, n. 6, p. 571-578, 1983.

EMERIAU, J. P.; MANCIET, G.; BORDE, C.; RAYNAL, F.; GALLEY, P. Measurement of the intestinal clearance of alpha 1-antitrypsin and the exchangeable potassium pool in elderly patients treated with anthraquinone glycosides. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, v. 7, n.10, p. 799-801, 1983.

ESCOSTEGUY, C. C. Metodologia de ensaios clínicos randomizados. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 72, n. 2, p. 139-143, 1999.

FACER, P.; KNOWLES, C. H.; THOMAS, P. K.; TAM, P. K.; WILLIAMS, N. S.; ANAND, P. Decreased tyrosine kinase C expression may reflect developmental abnormalities in Hirschsprung's disease and idiopathic slow-transit constipation. **Br. J. Surg.**, v. 88, n. 4, p. 545-552, 2001.

FALKENBERG, M. B. Quinonas. In: SIMÕES, C. M. O. (Org.). **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 4. ed. Porto Alegre: Ed. UFRGS; Florianópolis: UFSC, 2002.

FERREIRA, S. H. **Medicamentos a partir de plantas medicinais no Brasil**. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências, 1998.

FRANCO, G. **Tabela de composição química dos alimentos**. 9. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

FUKAI, T.; MARUMO, A.; KAITOU, K.; KANDA, T.; TERADA, S.; NOMURA, T. Antimicrobial activity of licorice flavonoids against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Fitoterapia**, v. 73, n. 6, p. 536-539, 2002.

FUKAI, T.; MARUMO, A.; KAITOU, K.; KANDA, T.; TERADA, S.; NOMURA, T. Anti-*Helicobacter pylori* flavonoids from licorice extract. **Life Sci.**, v. 71, n. 12, p. 1449-1463, 2002.

GAUS, W.; HÖGEL, J. Studies on the efficacy of unconventional therapies. Problems and designs. **Arzneimittelforschung**, v. 45, n. 1, p. 88-92, Jan. 1995.

GRIMMINGER, W.; WITTHOHN, K. Analytics of senna drugs with regard to de toxicological discussion on anthranoids. **Pharmacology**, v. 47, n. 1, p. 98-109, 1993.

GUILLÉM, D. G.; ALBARRACIN, A.; ARQUIOLA, E.; ERILL, S.; MONTIEL, L.; PESET, J. L.; ENTRALGO, P. L. **Historia del medicamentos**. 4. ed. [S.l.]: Doyma. 1987.

GUIMARÃES, E. V.; GOULART, E. M. A.; PENNA, F. J. Dietary fiber intake, stool frequency and colonic transit time in chronic functional constipation in children. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 34, n. 9, p. 1147-1153, 2001.

GUZZO, G. C. **Estudo da frequência e causalidade dos eventos adversos registrados nos estudos de bioequivalência realizados na unidade de farmacologia clínica nos anos de 2000 a 2003**. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2004.

HARARI, D.; GURWITZ, J. H.; AVORN, J.; BOHN, R.; MINAKER, K. L. Bowel habit in relation to age and gender. Findings from the National Health Interview Survey and clinical implications. **Arch. Intern. Med.**, v. 156, n. 3, p. 315-320, Feb. 1996.

HEINY, B. M. Langzeitbehandlung mit einem pflanzlichen laxativum. Serumelektrolite und Säurenbasenhaushalt. **Ärztli. Prax.**, v. 28, p. 563-564, 1976.

HINTON, J. M. Diagnóstico. In: JONES, S. F. A.; GODDING, E. W. **Tratamento da constipação**. São Paulo: Manole, 1975.

HSIEH, C. Treatment of constipation in older adults. **Am. Fam. Physician**, v. 72, n. 11, p. 2277-2284, 2005.

IFTEKHAR, A. S.; RAYHAN, I.; QUADIR, M. A.; AKHTERUZZAMAN, S.; HASNAT, A. Effect of *Tamarindus indica* fruits on blood pressure and lipid-profile in human model: an in vivo approach. **Pak. J. Pharm. Sci.**, v. 19, n. 2, p. 125-129, 2006.

JAFRI, S.; PASRICHA, P. J. Agentes utilizados para diarreia, prisão de ventre e doença inflamatória intestinal; agentes utilizados para doença biliar e pancreática. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. (Ed.). **Goodman & Gilman's: as bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

JOHANSON, J. F.; SONNENBERG, A.; KOCH, T. R. Clinical epidemiology of chronic constipation. **J. Clin. Gastroenterol.**, v. 11, n. 5, p. 525-536, 1989.

JUARRANZ, M.; CALLE-PURÓN, M. E.; GONZÁLEZ-NAVARRO, A.; REGIDOR-POYATOS, E.; SORIANO, T.; MARTÍNEZ-HERNANDEZ, D.; ROJAS, V. D.;

GUINEE, V. F. Physical exercise, use of *Plantago ovata* and aspirin, and reduced risk of colon cancer. **Eur. J. Cancer Prev.**, v. 11, n. 5, p. 465-472, 2002.

KELLER, K. Herbal medicinal products in German and Europe: experiences with national and European assesment. **Drug Inf. J.**, v. 30, p. 933-948, 1996.

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. **Alimen. Pharmacol. Ther.**, v. 23, n. 10, p. 1479-1488, 2006.

KLASCHIK, E.; NAUCK, F.; OSTGATHE, C. Constipation -modern laxative therapy. **Support Care Cancer**, v.11, n.11, p.679-685, 2003.

KOMUTARIN, T.; AZADI, S.; BUTTERWORTH, L.; KEIL, D.; CHITSOMBOON, B.; SUTTAJIT, M.; MEADE, B. J. Extract of the seed coat of *Tamarindus indica* inhibits nitric oxide production by murine macrophages *in vitro* and *in vivo*. **Food Chem. Toxicol.**, v. 42, n. 4, p. 649-658, 2004.

LAL, A. A.; KUMAR, T.; MURTHY, P. B.; PILLAI K. S. Hypolipidemic effect of *Coriandrum sativum* L. in triton-induced hyperlipidemic rats. **Indian J. Exp. Biol.**, v. 42, n. 9, p. 909-9912, 2004.

LANDI LIBRANDI, A. P.; CHRYSÓSTOMO, T. N.; AZZOLINI, A. E.; RECCHIA, C. G.; UYEMURA, S. A.; DE ASSIS-PANDOCHI, A. I. Effect of the extract of the tamarind (*Tamarindus indica*) fruit on the complement system: studies *in vitro* and *in hamsters* submitted to a cholesterol-enriched diet. **Food Chem. Toxicol.**, v. 45, n. 8, p. 1487-1495, 2007.

LAUGHTON, J. Chronic constipation. **N. Engl. J. Med.**, v. 350, n. 12, p. 1259-1260, 2004.

LEMBO, A.; CAMILLERI, M. Chronic constipation. **N. Engl. J. Med.**, v. 349, n. 14, p. 1360-1368, Oct. 2003.

LEMLI, J. The mechanism of action of sennosides. **Ann. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 32, n. 2, p.109-112, 1996.

LENG-PESCHLOW, E. Senna and its ration use. **Pharmacology**, v. 44, suppl. 1, p. 1-52, 1992.

LENG-PESCHLOW, E.; ODENTHAL, K. P.; VODERHOLZER, W.; MÜLLER-LISSNER, S. Chronic sennoside treatment does not cause habituation and secondary hyperaldosteronism in rats. **Pharmacology**, v. 47, Suppl 1, p. 162-171, 1993.

LENNARD-JONES, J. E. Clinical Management of Constipation. **Pharmacology**, v. 47, n.1, p.216-223, 1993.

LEWIS, S. J.; HEATON, K. W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. **Scand. J. Gastroenterol.**, v. 32, n. 9, p. 920–924, 1997.

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia**: propedêutica e clínica. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Medsi, 2003.

LYONS, A. S.; PETRUCELLI, J. R. **Medicine an illustrated history**. New York: Abradale Press, 1987.

MAGALHÃES, S. M. S.; CARVALHO, W. S. Reações adversas a medicamentos. In: GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. **Ciências farmacêuticas**: uma abordagem em farmácia hospitalar. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2001.

MARGOTTA, R. **História ilustrada da medicina**. São Paulo: Manole, 1998.

MARTEAU, P.; FLOURIE, B.; CHERBUT, C.; CORREZE, J.-L.; PELLIER, P.; SEYLAZ, J.; RAMBAUD, J.-C. Digestibility and bulking effect of ispaghula husks in healthy humans. **Gut**, v. 35, n.12, p. 1747-1752, 1994.

MARTINELLO, F.; SOARES, S. M.; FRANCO, J. J.; SANTOS, A. C.; SUGOHARA, A.; GARCIA, S. B.; CURTI, C.; UYEMURA, S. A. Hypolipemic and antioxidant activities from *Tamarindus indica* L. pulp fruit extract in hypercholesterolemic hamsters. **Food Chem. Toxicol.**, v. 44, n. 6, p. 810-818, 2006.

MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais**: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no nordeste do Brasil. 2. ed. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2000.

MATTOS, L. L.; MARTINS, I. S. Consumo de fibras alimentares em população adulta. **Rev. Saúde Pública**, v. 34, n. 1, p. 50-52, 2000.

MCRORIE, J. W.; DAGGY, B. P.; MOREL, J. G.; DIERSING, P. S.; MINER, P. B.; ROBINSON, M. Psyllium is superior to docusate sodium for treatment of chronic constipation. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 12, n. 5, p. 491-497, 1998.

MELO, M. C. B.; TORRES, M. R. F.; GUIMARÃES, E. V.; FIGUEIREDO, R. C. P.; PENNA, F. J. Constipação Intestinal. **Rev. Med. Minas Gerais**, v. 13, n. 4, supl. 2, p.S35-S43, 2003.

MENGS, U. Toxic Effects of sennosides in laboratory animals and in vitro. **Pharmacology**, v. 36, n. 1, p.180-187, 1988.

MERKEL, I. S.; LOCHER, J.; BURGIO, K.; TOWERS, A.; WALD, A. Physiologic and psychologic characteristics of elderly population with chronic constipation. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 88, n.11, p.1854-1862, 1993.

MESSIAS, J. A. S. Constipação. **Ars Cvrandi: Clínica Médica**, v. 36, n. 4, p.31-35, 2003.

MORTENSEN, P. B.; NORDGAARD-ANDERSEN, I. The dependence of the *in vitro* fermentation of dietary fibre to short-chain fatty acids on the contents of soluble non-starch polysaccharides. **Scan. J. Gastroenterol.**, v. 28, n. 5, p. 418-422, 1993.

MORAES, M. O.; BEZERRA, F. A. F.; LOTUFO, L. C.; PESSOA, C.; MORAES, M. E. A. Avaliação clínica da eficácia e segurança de fitoterápicos no Brasil. **Arq. Bras. Fitomed. Cient.**, v.1, n. 1, p.30-39, 2004.

MORAES, M. E. A.; MORAES, M. O. Ensaio clínico de medicamentos no Brasil. **Fármacos Medicamentos**, v. 6, p. 36-40, 2000.

MORAIS, M. B.; MAFFEI, H. V. L. Constipação intestinal. **J. Pediatr.**, v. 76, supl. 2, p. S147-S156, 2000.

MORGAN R. **Enciclopédia das Ervas e Plantas Medicinais**. São Paulo: Editora Hemus, 1994.

MORS, W. B.; RIZZINI, C. T.; PEREIRA, N. A.; DEFILIPPS R. A. **Medicinal Plants of Brazil**. 1. ed. Michigan: Reference Publications, 2000.

MOTSEI, M. L.; LINDSEY, K. L.; VAN STADEN, J.; JÄGER, A. K. Screening of traditionally used South African plants for antifungal activity against *Candida albicans*. **J. Ethnopharmacol.**, v. 86, n. 2/3, p.235-241, 2003.

MOTTA, V. **Bioquímica clínica para laboratórios: princípios e interpretações**. 4. ed. Caxias do Sul: EDUCS, 2005.

MOUSSATCHÉ, H. Pening of yhe first Brazil and China symposium of chemi and pharmacology of natural products. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 86, p.1-2, 1991.

MULLER-LISSNER, S.; KOCH, G.; TALLEY, N. J.; DROSSMAN, D.; RUEEGG, P.; DUNGER-BALDAUF, C.; LEFKOWITZ, M. Subject's global assessment of relief: An appropriate method to assess the impact of treatment on irritable bowel syndrome-related symptoms in clinical trials. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 56, n. 4, p. 310-316, 2003.

NETTO, E. M.; SHUQAIR, N. S. M. S. A. Q.; BALBINO, E. E.; CARVALHO, A. C. B. Comentários sobre o Registro de Fitoterápicos. **Rev. Fitos**, v. 1, n. 3, p. 9-17, mar. 2006.

NISHIOKA, S. A. Como é Feito o Registro de Medicamentos Novos no Brasil. **Prática Hospitalar**, n. 45, 2006

OLIVER, S. D. The long-term safety and tolerability of *Ispaghula husk*. **J. R. Soc. Health**, v. 120, n. 2, p.107-111, 2000.

OSTER, J. R.; MATERSON, B. J.; ROGERS, A. J. Laxative abuse syndrome. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 74, p. 451-458, 1980.

PAGE, C.; CURTIS, M.; SUTTER, M.; WALKER, M.; HOFFMAN, B. **Farmacologia integrada**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2004.

PETTICREW, M.; WATT, I.; BRAND, M. What's the 'best buy' for treatment of constipation? Results of a systematic review of the efficacy and comparative efficacy of laxatives in the elderly. **Br. J. Gen. Pract.**, v. 49, p. 387-393, 1999.

PHYSICIAN'S Desk Reference for Herbal Medicines. 2nd ed. Montvale: Medical Economics Co., 2000

PINHEIRO, A.B.V.; LACERDA, E.M.A.; BENZECKY, E.G.; GOMES, M.C.S. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2004.

PIZZORNO, J.; MURRAY, M. **Encyclopedia of Natural Medicine**: revised. 2nd ed. Rocklin, California: Prima Publishing, 1998.

QUAH, H. M.; OOI, B. S.; SEOW-CHOEN, F.; SNG, K. K.; HO, K. S. Prospective randomized crossover trial comparing fibre with lactulose in the treatment of idiopathic chronic constipation. **Tech. Coloproctol.**, v. 10, p. 111-114, 2006.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. O trato Gastrointestinal. In: _____. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 428-429.

RAO, S. S. Constipation: evaluation and treatment. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, v. 32, n. 2, p. 659-683, 2003.

READ, N. W.; ABOUZEKRY, L.; READ, M. G.; HOWELL, P.; OTTEWELL, D.; DONNELLY, T. C. Anorectal function in elderly patients with fecal impaction. **Gastroenterol.**, v. 89, n. 5, p. 959, Nov. 1985.

RICHMOND, J. P.; WRIGHT, M. E. Review of the literature on constipation to enable development of a constipation risk assessment scale. **Clin. Effect. Nurs.**, v. 8, n. 1, p.11-25, 2004.

RIGAUD, D.; PAYCHA, F.; MEULEMANS, A.; MERROUCHE, M.; MIGNON, M. Effect of *psyllium* on gastric emptying, hunger feeling and food intake in normal volunteers: a double blind study. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 52, n. 4, p. 239-245, 1998.

ROARTY, T. P.; WEBER, F.; SOYKAN, I.; MCCALLUM, R. W. Misoprostol in the treatment of chronic refractory constipation: results of a long-term open label trial. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 11, n. 6, p.1059-1066, 1997.

RODRIGUEZ, T. N.; ROCHA, E. C. V.; ZANANDRÉA, E. F. Síndrome da obstipação intestinal. **Rev. Bras. Med.**, v. 61, n. 4, p. 174-180, 2004.

ROSPRICH, G. Dauerbehandlung mit Laxantien. **Therapiewoche**, v. 30, p. 5836-5837, 1980.

RUMIANTSEV, V. G. Plantago drugs in regulation of gastrointestinal tract activity. **Klin. Med.**, v. 75, n.11, p. 19-23, 1997.

SALLÉ, J. L. **O totum em fitoterapia**. São Paulo: Robe Editorial, 1996.

SAN LIN, R. **Phytochemicals and antioxidants: functional foods**. New York: Chapman & Hall Publish, 1994.

SANTOS JÚNIOR, J. C. M. Laxantes e purgativos: o paciente e a constipação intestinal / Laxatives: the patient and the intestinal constipation. **Rev. Bras. Colo-Proctol.**, v. 23, n. 2, p. 5-5, 2003.

SASAKI, H.; TAKEI, M.; KOBAYASHI, M.; POLLARD, R. B.; SUZUKI, F.: Effect of Glycyrrhizin, an Active Component of Licorice Roots, on HIV Replication in Cultures of Peripheral Blood Mononuclear Cells from HIV-Seropositive Patients. **Pathobiology**, v. 70, p. 229-236, 2002/2003.

SATO, J.; GOTO, K.; NANJO, F.; KAWAI, S.; MURATA, K. Antifungal activity of plant extracts against *Arthrinium sacchari* and *Chaetomium funicola*. **J. Biosci. Bioeng.**, v. 90, n. 4, p. 442-446, 2000.

SCHAEFER, D. C.; CHESKIN, L. J. Constipation in the elderly. **Am. Fam. Phy.**, v. 58, n. 4, p. 907-914, 1998.

SCHEMPP, H.; WEISER, D.; KELBER, O.; ELSTNER, E. F. Radical scavenging and anti-inflammatory properties of STW 5 (Iberogast[®]) and its components. **Phytomedicine**, v. 13, n. 1, p. 36-44, 2006.

SCHILLER, L. R. Review article: the therapy of constipation. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 15, p. 749-756, 2001.

SHARAPIN, N. **Fundamentos de tecnologia de produtos fitoterápicos**. 1. ed. Bogotá: CAB/CYTED, 2000.

SGARBIERI, V. C.; PACHECO, M. T. B. Revisão: Alimentos Funcionais Fisiológicos. **Braz. J. Food Technol.**, v. 2, n.1/2, p. 7-19, 1999.

SHIBATA, S. A drug over the millennia: pharmacognosy, chemistry, and pharmacology of licorice. **Yakugaku Zasshi**, v. 120, n. 10, p. 849-862, 2000.

SIEGERS, C. P.; VON HERTZBERG-LOTTIN, E.; OTTE, M.; SCHNEIDER, B. Anthranoid laxative abuse – a risk for colorectal cancer? **Gut**, v. 34, p. 1099-1101, 1993.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Florianópolis: Ed. UFSC, 1999.

SINGH, B. Psyllium as therapeutic and drug delivery agent. **Int. J. Pharm.**, v. 334, n.1/2, p. 1-14, 2007.

SMITH, B. Changes in the myenteric plexus in pseudo-obstruction. **Gut**, v. 9, n. 6, p. 726, 1968.

SOARES, E. C. Como diagnosticar e tratar constipação intestinal. **Rev. Bras. Med.**, v. 48, p. 29-33, 1991.

SOFFER, E. E. Constipation: An approach to diagnosis, treatment, referral. **Clev. Clin. J. Med.**, v. 66, n.1, p. 41-46, 1999.

SPIKARD, A.; HIRSCHMANN, J. V. Exogenous lipid pneumonia. **Arch. Intern. Med.**, v. 154, p. 686-692, 1994.

SPIPKER, B. (Ed.). **Quality of life assesments in clinical trials**. 1st Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1993.

SPRIET, A.; DUPIN-SPRIET, T.; SIMON, P. (Ed.). **Methodology of clinical drug trials**. 2nd ed. London: Karger. 1994.

SRINIVASAN, K. Plant foods in the management of diabetes mellitus: spices as beneficial antidiabetic food adjuncts. **Int. J. Food Sci. Nutr.**, v. 56, n. 6, p. 399-3414, 2005.

STEPHENSON, J. Methylnaltrexone reverses opioid-induced constipation. **Lancet Oncol.**, v. 3, n. 4, p. 202, 2002.

SUJATHA, R.; SRINIVAS, L. Modulation of Lipid Peroxidation by Dietary Components. **Toxic. in Vitro**, v. 9, n. 3, p. 231-236, 1995.

SWEENEY, M. A. Constipation: diagnosis and treatment. **Home Care Provider**, v. 2, n. 5, p. 251-255, 1997.

SYKES, N. Methods for clinical research in constipation. In: MAX, M. B.; LYNN, J. (Ed.). **Interactive textbook on clinical symptom research**. Disponível em: <http://symptomresearch.nih.gov/chapter_3/cnsauthorbio.htm>. Acesso em: 13 Sept. 2007.

TAKADA, K.; TOMODA, M.; SHIMIZU, N. Core structure of glycyrrhizan GA, the main polysaccharide from the stolon of *Glycyrrhiza glabra* var. *glandulifera*; anti-complementary and alkaline phosphatase-inducing activities of the polysaccharide and its degradation products. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 40, n. 9, p. 2487-2490, 1992.

TALLEY, N. J.; WEAVER, A. L.; ZINSMEISTER, A. R.; MELTON, L. J. III Functional constipation and outlet delay: a population-based study. **Gastroenterology**, v. 105, p. 781-790, 1993.

TAWATA, M.; AIDA, K.; NOGUCHI, T.; OZAKI, Y.; KUME, S.; SASAKI, H.; CHIN, M.; ONAYA, T. Anti-platelet action of isoliquiritigenin, an aldose reductase inhibitor in licorice. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 212, n. 1, p. 87-92, 1992.

THOMPSON, W. G.; LONGSTRETH, G. F.; DROSSMAN, D. A.; HEATON, K. W.; IRVINE, E. J.; MÜLLER-LISSNER, S. A. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. **Gut**, 45, suppl. 2, p. II43-47, Sept. 1999.

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. **J. Gen. Intern. Med.**, v. 12, p. 15-24, 1997.

TSUDA, T.; WATANABLE, M.; OHSHIMA, K.; YAMAMOTO, A.; KAWAKISHI, S.; OSAWA, T. Antioxidative components isolated from the seed of tamarind (*Tamarindus indica* L.). **J. Agricult. Food Chem.**, v. 42, p. 2671-2674, 1994.

TUROLLA, M. S. R.; NASCIMENTO, E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Rev. Bras. Cienc. Farmac.**, v. 42, n. 2, p. 289-306, 2006.

US. National Cancer Institute. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)** v 3.0. Online Instructions and Guidelines. 2006. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/cancer/toxicityframe.htm>>. Acesso em: 18 Jan. 2008.

VAN OS, F. H. L. Anthraquinone derivatives in vegetable laxatives. **Pharmacology**, v. 14, n.1, p. 7-17, 1976.

VAN DER SJIP J.R., KAMM M.A., NIGHTINGALE J.M. *et al.* Circulating gastrointestinal hormone abnormalities in patients with severe idiopathic constipation. **Am J Gastroenterol.**, v. 93, n. 8:1351-6, 1998.

VASCONCELLOS, M. C. **Estudo de toxicologia clínica e genotoxicidade do fitoterápico Tamaril® cápsula, em voluntários sadios.** Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2004.

VERNE, G. N.; DAVIS, R. H.; ROBINSON, M. E.; GORDON, J. M.; EAKER, E. Y.; SNINKSY, C. A. Treatment of chronic constipation with colchicine: randomized, double-blind, placebo-controlled, cross over trial. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 98, n. 5, p. 1112-1116, 2003.

VIDAL ORTEGA, C. Las Plantas Medicinales: Una Ayuda para las Dietas Especiales. **Natura Medicatrix**, v. 37, n. 8, p. 68-71, 1995.

VODERHOLZER, W. A.; SCHATKE, W.; MUHLDOERFER, B. E.; KLAUSER, A. G.; BIRKNER, B.; MULLER-LISSNER, S. A. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 92, p. 95-98, 1997.

WAGNER, H. **Pharmazeutische biologie2**: Drogen und ihre Inhaltsstoffe. 4. Aufl. Stuttgart: Gustav Fisher, 1988.

WAGSTAFF, A. J.; FRAMPTON, J. E.; CROOM, K. E. Tegaserod: a review use in the managment of irritable bowel syndrome. **Drugs**, v. 98, p. 1101-1120, 2003.

WANG, Z. Pharmacological and clinical aspects on anti HIV drugs. **Chinese Pharm. Bull.**, v. 5, n. 1, p. 1, 1989.

WITTE, P. Metabolism and Pharmacokinetics of Anthranoids. **Pharmacology**, v. 47, n. 1, p. 186-197, 1993.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Monographs on selected medicinal plants**. Geneva, 1999.

_____. **Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicine**. Geneva, 1993.

_____. **Quality control methods for medicinal plant materials**. Geneva, 1998.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo de Toxicologia Clínica e Laboratorial da Geléia de Tamarine

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.

Responsáveis: Drs. Maria Elisabete Amaral de Moraes, Manoel Odorico de Moraes, Fernando A. Frota Bezerra

O abaixo-assinado, _____, ____anos, prontuário nº. _____ HUWC/UFC, declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, de responsabilidade dos médicos Maria Elisabete Amaral de Moraes, Manoel Odorico de Moraes, Fernando A. Frota Bezerra da Unidade de Farmacologia Clínica do HUWC- UFC. O abaixo-assinado está ciente que:

- i - O objetivo da pesquisa é verificar a toxicologia clínica e/ou laboratorial da Geléia de Tamarine (Fitoterápico) produzido pela Barrene Indústria Farmacêutica Ltda.
- ii - Durante o período de 28 dias, ser-lhe-á administrado 5g do supracitado fitoterápico, 1 vez ao dia, na Unidade de Farmacologia Clínica da UFC.
- iii - Antes de iniciado o estudo, nas primeiras, segunda, terceira e quarta semanas de administração da geléia de Tamarine e sete dias após o término do estudo o voluntário será submetido a exame médico, eletrocardiográfico e rotina laboratorial (hemograma completo, VHS, glicemia, transaminases, gama GT, fosfatase alcalina, bilirrubina, proteínas totais e frações, creatinina, ácido úrico, colesterol total, sódio, potássio e sumário de urina) para verificação de hígidez; perfazendo um total de 6 (seis) avaliações. O parasitológico de fezes, sorologia para hepatite B e C, HIV e β HCG será realizado apenas na avaliação pré estudo.

iv - A participação neste estudo não lhe acarretará nenhum benefício terapêutico.

v - A administração oral da geléia de Tamarine pode causar cólicas abdominais, diarréia e vômito. Além dos efeitos citados, a administração de qualquer fitoterápico pode causar reações imprevisíveis.

vi - Obteve todas as informações necessárias para poder decidir conscientemente e livremente sobre a participação do referido ensaio clínico.

vii - Está livre para interromper a participação no ensaio clínico a qualquer momento.

viii - A interrupção não causará prejuízo ao seu atendimento, cuidado e tratamento pela equipe da Unidade de Farmacologia Clínica.

ix - Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, e a Unidade de Farmacologia Clínica não identificará o voluntário por ocasião da exposição e/ou publicação dos mesmos.

x - A Unidade de Farmacologia Clínica o manterá informado e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao progresso da pesquisa caso o voluntário assim o desejar.

xi - Caso surja alguma intercorrência, deve procurar o serviço Médico do Hospital das Clínicas da UFC e solicitar que o mesmo contacte os médicos responsáveis pelo ensaio clínico (ver abaixo).

xi - Caso surja alguma intercorrência, deve procurar o serviço Médico do Hospital das Clínicas da UFC e solicitar que o mesmo contacte os médicos responsáveis pelo ensaio clínico (ver abaixo).

xii - Caso houver gastos adicionais para tratamento médico, e o motivo do tratamento é decorrente do uso da medicação durante o ensaio clínico, estes gastos serão absorvidos pela Barrene Indústria Farmacêutica Ltda.

xiii - De acordo com valores previamente estabelecidos, os voluntários serão ressarcidos das despesas e tempo dispendidos na realização do supracitado estudo clínico.

xiv - Poderá contactar a Secretaria da Comissão de Ética (Fone 288 8330) para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico.

xv - É condição indispensável para participação no ensaio clínico que esteja em boa saúde, e, portanto, não esteja no momento sob tratamento médico ou fazendo uso de quaisquer drogas ou medicações.

Fortaleza, ____ de _____ de 2000

Assinatura do voluntário: _____

Dra. Ma. Elisabete Amaral de Moraes Fones: 288 8346

Dr. Manoel Odorico de Moraes Fones: 288.8631

Dr. Fernando Antônio Frota Bezerra Fones: 288.8250

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA GELÉIA DE TAMARINE® EM PACIENTES COM CONSTIPAÇÃO INTESTINAL CRÔNICA ®”

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.

O abaixo-assinado _____, ____ anos, e RG nº _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, de responsabilidade de Maria Elisabete Amaral de Moraes, Francisco Jean Crispim, Manoel Odorico de Moraes, Aline Kércia Alves Soares, Marne Carvalho de Vasconcellos e Ismael Leite Martins da Unidade de Farmacologia Clínica do HUWC. O abaixo-assinado está ciente que:

NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

O objetivo da pesquisa é verificar a eficácia terapêutica (eficácia no tratamento da constipação) do TAMARINE® (Barrenne Indústria Farmacêutica Ltda) comparado com o METAMUCIL® (Procter & Gamble do Brasil e Cia.) em pacientes com diagnóstico de constipação crônica.

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 história médica e exame físico onde um dos pesquisadores lhe fará um exame, medindo o seu pulso, sua temperatura,

sua 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. Será necessária a realização de um exame proctológico que consiste de um toque retal para ajudar no diagnóstico da “prisão de ventre” .

Em visita ao laboratório Louis Pasteur ou na Unidade de Farmacologia Clínica será coletada, através de uma veia de seu antebraço, amostra de sangue para exames laboratoriais. Os exames laboratoriais incluem exame de sangue como hemograma completo (hemoglobina, hematócrito, contagem diferencial de glóbulos brancos, contagem de glóbulos vermelhos e plaquetas); bioquímica sanguínea (transaminases, creatinina, glicemia, sódio, potássio e cálcio) que serão feitos no pré-estudo na última avaliação médica. 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.

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 uso de alguma eventual medicação, características das fezes, presença de dor abdominal. Durante esse período você não poderá usar nenhum laxante ou chás com finalidade laxativa.

Após essa 1ª semana, o médico vai avaliar o seu diário e decidir se você poderá ou não continuar no estudo. Se você for realmente caracterizado como constipado será feito um sorteio que decidirá qual das medicações do estudo você irá receber e utilizar até o final do estudo. O período de tratamento é de 4 semanas e a cada 14 dias será realizada uma consulta médica. Na última avaliação clínica, será coletada uma amostra de sangue para realização dos exames laboratoriais. Uma semana após o fim do tratamento você deverá retornar a Unidade de Farmacologia Clínica para nova avaliação.

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 subsequentes 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), independentemente de haver sido interrompida sua participação no estudo ou de sua desistência.

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, vier a suspeitar 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 laxantes para tratar seu problema de constipação. Durante todo esse período você fará todo o acompanhamento médico e laboratorial da sua doença sem nenhum ônus.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

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

O uso de TAMARINE® e do METAMUCIL® podem 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 da Barrenne Indústria Farmacêutica Ltda.

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.

RESSARCIMENTO

Você receberá vale-transporte para despesas de locomoção durante a realização do supracitado estudo clínico.

Estima-se que durante o período de sua participação no Estudo você terá como despesa apenas os gastos de deslocamento da residência ou trabalho até a Unidade de Farmacologia Clínica e laboratório Louis Pasteur, para a realização dos exames.

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, auditor(es), membros do Comitê de Ética em Pesquisa Clínica, ou autoridades do(s) órgão(s) regulamentar(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 288.8250) e solicitar que a mesma contate os pesquisadores responsáveis pelo ensaio clínico ou então diretamente com os mesmos nos telefones indicados no final deste *Termo de Consentimento*.

Poderá contatar a Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes para receber informações adicionais, relacionadas à pesquisa ou quanto aos seus direitos como voluntário.

Poderá contatar a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisas do HUWC – UFC (fone: 288. 8338) para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico.

Só assine este termo se você tiver a certeza de que recebeu todas 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

CONTROLE INTERNO Nº Protocolo: _____

Nº Voluntário: _____

Telefones Para Contato

Dra. Maria Elisabete Amaral De Moraes	(85) 223 2600
Dr. Manoel Odorico De Moraes	(85) 288 8201
Dr. Fernando Antônio Frota Bezerra	(85) 288 8250
Dr. Francisco Jean Crispim	(85) 288 8250
Aline Kércia Alves Soares	(85) 288 8250
Ismael Leite Martins	(85) 288 8250
Marne Carvalho de Vasconcellos	(85) 288 8250

APÊNDICE C - Diário do paciente utilizado pelos voluntários do estudo

Data	Nº de evacuações				Consistência das fezes							Dor Abdominal		Flatulência (Gases)	
	0= Ausente	1=Uma	2=Duas	3= ≥ 3h	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	0=Ausente	1=presente	0=Ausente	1=presente
1. ___/___/___	0	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1
2. ___/___/___	0	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1
3. ___/___/___	0	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1
4. ___/___/___	0	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1
5. ___/___/___	0	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1
6. ___/___/___	0	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1
7. ___/___/___	0	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1
8. ___/___/___	0	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1
9. ___/___/___	0	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1
10. ___/___/___	0	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1
11. ___/___/___	0	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1
12. ___/___/___	0	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1
13. ___/___/___	0	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1
14. ___/___/___	0	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	0	1	0	1

Uso de Medicação concomitante:

Data do uso	Nome da medicação e quantidade	Data do uso	Nome da medicação e quantidade

ANEXOS

ANEXO A - Aprovação pelo CEP do projeto de pesquisa do Estudo de toxicologia clínica da geleia Tamarine®.



Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 143/2000

Fortaleza, 27 de outubro de 2000

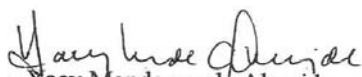
Protocolo nº 140/2000


Deptº./Serviço: Unidade de Farmacologia Clínica/UFC

Título do Projeto: “Estudo de toxicologia clínica da geleia de Tamarine”

Levamos ao conhecimento de V.Sª. que o Comitê de Ética em Pesquisa e do Complexo Hospitalar 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 nº196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução nº 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente, aprovou o protocolo clínico, a ficha clínica e o termo de consentimento informado do projeto supracitado na reunião do dia 26 de outubro de 2000. Aguardamos, posteriormente, um resumo do relatório final da pesquisa em apreço.

Atenciosamente,


Yacy Mendonça de Almeida
Profa. Adjunto IV/Médica


Raimunda Magalhães da Silva
Profa. Adjunto IV/Enfermeira


Mirian Parente Monteiro
Profa. Assistente IV/Farmacêutica


Aline Alice Cavalcante Albuquerque
Profa. Adjunto IV/Farmacêutica

ANEXO B - Aprovação pelo CEP do projeto de pesquisa do Estudo de eficácia terapêutica da geléia Tamarine®.



Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 171/2003

Fortaleza, 05 de junho de 2003

Protocolo COMEPE nº 111/03

Deptº./Serviço: Unidade de Farmacologia Clínica/UFC

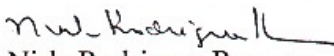
Título do Projeto: “Avaliação da eficácia terapêutica da geléia de Tamarine® em pacientes com constipação intestinal crônica”

Levamos ao conhecimento de V.Sª. que o Comitê de Ética em Pesquisa e do Complexo Hospitalar 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 nº196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução nº 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente, aprovou o protocolo clínico, a ficha clínica e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto supracitado na reunião do dia 29 de maio de 2003.

Atenciosamente,


Thelma Leite Araújo
Prof. Adjunto IV/ Enfermeira


Mirian Parente Monteiro
Prof. Adjunto II/ Farmacêutica


Nirla Rodrigues Romero
Prof. Assistente III/ Farmacêutica