



Macrogol – tratamento da obstipação com base nas diretrizes

Marion Eberlin, PhD, Tanja Schuett, PhD

Um aumento na frequência das evacuações e uma melhoria na consistência das fezes desempenham um papel decisivo no alívio da obstipação. Diretrizes internacionais e nacionais reconhecem o efeito positivo do macrogol relacionado com os dois parâmetros, com um elevado nível de evidência. É considerado bem tolerado e seguro. Algumas diretrizes recomendam os laxantes estimulantes bisacodil e picossulfato de sódio com o mesmo grau de recomendação.

A obstipação é um assunto de que ninguém gosta de falar. As pessoas afetadas por esse problema têm relutância em falar sobre o tema, porque os problemas intestinais de cada um não são para discutir em público... Os farmacêuticos e até mesmo os médicos têm, frequentes vezes, dificuldade em classificar adequadamente a obstipação como um problema de saúde importante, pelo que esta é, muitas vezes, considerada uma queixa de importância secundária sem estatuto de doença [1, 2]. Porém, a obstipação deve fazer soar o alarme, porque entre 3 e 27% da população global sofre de obstipação, que, na maior parte dos casos, é crónica e para a qual os doentes recebem, não raras vezes, uma ajuda inadequada [3].

As guidelines internacionais estão de acordo em que a terapêutica deve ser iniciada com medidas gerais (mais fibras, líquidos e exercício), de modo a compensar qualquer insuficiência. É interessante verificar, todavia, que, de uma maneira geral, não existe a indicação, por parte dos doentes, de que a presença de fibras na sua dieta, a ingestão de líquidos ou o exercício sejam insuficientes. Nestes casos, as guidelines abstêm-se de fazer recomendações e, depois de as medidas gerais terem provado ser inadequadas, o foco desvia-se para o tratamento sintomático com fármacos.

Contudo, as medidas gerais acima descritas são experimentadas antes da primeira consulta na farmácia ou no consultório do médico – muitas vezes de modo bastante excessivo – porque são frequentes vezes publicitadas na imprensa não-especializada. A falta de êxito ou os efeitos indesejáveis que ocorrem, como por exemplo flatulência, acabam por levar as pessoas a, finalmente, falarem deste assunto incómodo e tabu e procurarem a opinião de um especialista [4, 5].

De acordo com as guidelines internacionais, o laxante osmótico macrogol é um agente comprovado dos tratamentos de obstipação em todo o mundo (ver **Quadro**). O macrogol está classificado como bem tolerado e com bom perfil de segurança, o que explica a razão pela qual este fármaco é também recomendado e usado em grupos particularmente sensíveis, como crianças e mulheres grávidas ou em período de amamentação [1, 3, 6]. Frequentemente, as guidelines também aconselham os laxantes estimulantes bisacodilo ou picossulfato de sódio em pé de igualdade com o macrogol [1]. Inúmeros estudos têm confirmado a eficácia e a tolerabilidade do fármaco quando comparado com um placebo e outros tratamentos [7, 8, 9]. Em comparação, a lactulose ou as antraquinonas, como o sene, são consideradas moderadamente eficazes e moderadamente bem toleradas [3].

Conclusões

Todas as guidelines internacionais estão de acordo: o macrogol proporciona um alívio eficaz e bem tolerado aos doentes com obstipação. Outra coisa que as farmácias e os consultórios médicos podem fazer quando aconselham os doentes é abordar frontalmente o tópico da obstipação e tratar das ansiedades e sentimentos de culpa dos doentes afetados. Os dados científicos mostram que, na grande maioria dos casos, o estilo de vida não é a razão do problema e os laxantes como o macrogol podem ser usados sem ficar de consciência pesada.

Quadro: Resumo do macrogol nas guidelines internacionais sobre o tratamento da obstipação [seleção]

Área de validade [ano de publicação] Editora/Título da guideline	Recomendações e instruções acerca do macrogol (PEG) Citações: (Nota: Todos os números de referência dentro das citações são aqueles usados na lista de referências na publicação original citada.)	Referência
<p>Europa [2020] ESNM: Guidelines da Sociedade Europeia de Neurogastroenterologia e Motilidade sobre a obstipação funcional em adultos</p>	<p>Afirmção 41: Os laxantes salinos, especialmente o polietilenoglicol (PEG), são eficazes no tratamento dos sintomas de obstipação em doentes com obstipação crónica; Nível de evidência: Forte; Recomendação: Forte; Nível de concordância: 100%; Evidência atual e literatura: A evidência que suporta a utilidade dos laxantes salinos, especialmente o polietilenoglicol (PEG), é forte. Há vários ensaios de grande dimensão e elevada qualidade que suportam o facto de o PEG ser superior ao placebo na melhoria dos sintomas em doentes com obstipação crónica, com um NNT de 3 (IC de 95% 2-4),^{8, 172-180}. Além disso, uma análise da Revisão Cochrane também concluiu que o PEG é superior à lactulose em doentes com obstipação crónica, resultando em defecações mais frequentes, fezes mais moles e menos dores abdominais. O PEG também aumenta o número de movimentos intestinais completos espontâneos, melhora a consistência das fezes e reduz o esforço defecatório, sem afetar claramente a dor abdominal, em doentes com IBS-C, sustentando também a sua utilidade no tratamento da obstipação. Os efeitos secundários mais frequentes com o PEG são diarreia e dores abdominais, mas nem todos os ensaios consideram que estes efeitos são mais frequentes em doentes tratados com PEG do que no grupo do placebo.</p>	[3]
<p>Alemanha [2013] DGNM/DGVS: Guideline S2k sobre Obstipação Crónica: Definição, fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica</p>	<p>Afirmção 5-1; Tratamento medicamentoso convencional (“laxantes” convencionais) (Forte consenso)</p> <p>Macrogol, picossulfato de sódio e bisacodilo devem ser usados como medicação de primeira linha. Não existe justificação para a limitação do seu período de uso. Podem também ser usados na gravidez.</p> <p>Comentário: Macrogol, bisacodilo e picossulfato de sódio são eficazes e seguros na obstipação funcional e crónica e estão entre os agentes de primeira escolha. Isto também se aplica à gravidez. Na obstipação crónica, a dosagem e a frequência da ingestão são definidas pelas necessidades individuais. A escolha no que se refere à forma de apresentação (comprimidos revestidos por película, gotas, pó solúvel (por via oral)) e sabor, baseia-se na preferência do doente. A eficácia e segurança de macrogol (=PEG=polietilenoglicol 3350 ou 4000) na obstipação crónica têm sido demonstradas em inúmeros estudos. Uma meta-análise [79] concluiu que, em termos de frequência das defecações e consistência das fezes, alívio da dor abdominal e necessidade de ingestão de laxantes, o PEG é superior à lactulose (melhor eficácia com menos efeitos secundários). Num estudo comparativo, o macrogol foi mais eficaz do que tegaserod, agonista parcial dos receptores 5-HT₄ [80]. Embora tenham sido excluídas mulheres grávidas dos estudos controlados, não existem reservas acerca do uso durante a gravidez [81]. O PEG passa apenas por uma absorção mínima e é excretado inalterado na urina [82]. É desnecessária a adição de eletrólitos quando o PEG é usado como laxante; isto apenas é necessário no caso de lavagem intestinal ou no tratamento de coprostase. As preparações sem eletrólitos têm sabor mais agradável [83].</p>	[1]
<p>França [2018] FNSC: Guidelines sobre prática clínica da Sociedade Nacional Francesa de Coloproctologia no tratamento da obstipação crónica</p>	<p>Laxantes de primeira linha</p> <p>Os laxantes osmóticos e de volume continuam a ser o meio laxante de primeira linha para o tratamento de obstipação crónica, nomeadamente durante a gravidez (recomendação de especialistas). Os laxantes osmóticos são recomendados como tratamento de primeira linha para a obstipação, com base da sua eficácia e boa tolerância face às normas dietéticas ou como complemento das mesmas (Nível II, Grau B). São mais eficazes do que um placebo, com um aumento de 2-3 defecações por semana e um êxito duas vezes maior (≥3 defecações/semana) (Nível I, Grau A). Entre os laxantes osmóticos, o polietilenoglicol é mais eficaz do que a lactulose na melhoria da frequência das defecações e da consistência das fezes, bem como no que se refere à dor abdominal (Nível I, Grau A) [15-20]. Os laxantes de volume podem ser solúveis (psílio, ispaghula, etc.) ou fibras não-solúveis (farelo de trigo). Estes são polissacarídeos orgânicos que retêm a água no lúmen intestinal. Devem ser ingeridos com quantidades suficientes de água [13,21,22]. São também uma opção laxante de primeira linha (Nível II, Grau B). Além disso, podem melhorar a frequência e consistência das fezes, bem como os sintomas de disquesia. Os seus principais efeitos secundários são meteorismo e flatulência. Os laxantes de volume estão contraindicados em casos de estenose intestinal, impactação fecal ou colite inflamatória.</p>	[10]
<p>Itália [2012] AIGO/SICCR: Declaração de consenso de AIGO/SICCR acerca do diagnóstico e tratamento de obstipação crónica e defecação obstruída (parte II: tratamento)</p>	<p>Tratamento médico na obstipação crónica Polietilenoglicol: nível de evidência I; grau de recomendação: A</p> <p>Ensaio de PEG controlado por placebo: O PEG é um polímero orgânico que não é degradado pela flora intestinal. A eficácia do PEG tem sido documentada em inúmeros ensaios [40-44]. O PEG aumentou a frequência das defecações (P < 0,01) ao mesmo tempo que melhorou a consistência das fezes [40,41,43] e reduziu outros sintomas de obstipação [41,43]. Soluções iso-osmóticas ou hipo-osmóticas de PEG melhoraram de forma consistente a frequência dos movimentos intestinais em comparação com a frequência antes do tratamento (P < 0,001) [45]. O PEG foi bem tolerado e os efeitos secundários (cólicas abdominais, flatulência, náuseas) foram raros.</p> <p>Ensaio de PEG versus outros laxantes: O PEG é mais eficaz do que a lactulose [31,32] no aumento da frequência das defecações e na melhoria da consistência das fezes. Em doentes tratados com PEG, houve também taxas inferiores de uso de medicação de alívio e flatulência. Um ensaio mostrou que o PEG foi mais eficaz do que o tegaserod [46]. O PEG é um pilar no tratamento da obstipação idiopática crónica devido à sua elevada eficácia. Existem evidências de que o PEG tem benefícios significativos em comparação com placebos e outros laxantes. Além disso, estudos retrospectivos mostram que o PEG permanece eficaz por um período de até dois anos de tratamento [46,47]. O uso de PEG é apoiado por evidência de Nível I, recomendação de Grau A.</p>	[11]

Área de validade [ano de publicação] Editora/Título da guideline	Recomendações e instruções acerca do macrogol (PEG) Citações: (Nota: Todos os números de referência dentro das citações são aqueles usados na lista de referências na publicação original citada.)	Referência
Reino Unido [2019] HERPC: Guideline sobre a Gestão da Obstipação aprovada pelo HERPC	<i>TRATAMENTO RECOMENDADO DA OBSTIPAÇÃO EM ADULTOS: Segunda linha: LAXANTE OSMÓTICO: Macrogol – 1 a 3 saquetas por dia em doses divididas +/- Laxante ESTIMULANTE Tratamento da impactação fecal: Primeira linha (por via oral): Macrogol – 8 saquetas por dia em doses divididas.</i>	[12]
Global [2011] WGO: Guideline Global da Organização Mundial de Gastroenterologia Obstipação – Uma Perspetiva Global	O Segundo passo na abordagem gradual é adicionar laxantes osmóticos. A melhor evidência é relativa ao uso de polietilenoglicol , mas existem também boas evidências no que se refere à lactulose.	[13]
EUA [2013] AGA: Associação Médica Americana de Gastroenterologia Declaração de Posição sobre a Obstipação	Sugerimos um aumento gradual na ingestão de fibras, quer sob a forma de alimentos incluídos na dieta quer como suplementos e/ou agente osmótico pouco dispendioso, como leite de magnésia ou polietilenoglicol . Dependendo da consistência das fezes, o próximo passo pode ser suplementar o agente osmótico com um laxante estimulante (por exemplo, supositórios de bisacodilo ou glicerina), que é administrado, de preferência, 30 minutos após uma refeição para efetuar a sinergia do agente farmacológico com o reflexo gastrocólico.	[14]
Coreia do Sul [2015] Sociedade Coreana de Neurogastroenterologia e Motilidade: Guidelines relativas ao Diagnóstico e Tratamento de Obstipação Funcional Crónica na Coreia	24. Afirmação: O polietilenoglicol melhora a frequência das defecações e a consistência das fezes em doentes com obstipação crónica. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grau de recomendação: 1.; Nível de evidência: A. ▪ Opiniões de especialistas: concordam completamente (73,1%), concordam na maior parte (26,9%), concordam parcialmente (0%), discordam na maior parte (0%), discordam completamente (0%), não têm a certeza (0%). 25. Afirmação: A administração de longo prazo de polietilenoglicol é recomendada , porque as reações adversas graves são raras. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grau de recomendação: 1.; Nível de evidência: A. ▪ Opiniões de especialistas: concordam completamente (50,0%), concordam na maior parte (50,0%), concordam parcialmente (0%), discordam na maior parte (0%), discordam completamente (0%), não têm a certeza (0%). 	[15]
México [2018] Associação Mexicana de Gastroenterologia. Consenso Mexicano sobre obstipação crónica	24. O polietilenoglicol é o laxante mais amplamente estudado em obstipação funcional, tendo sido demonstrado que aumenta a frequência das defecações e melhora a consistência das fezes. Qualidade da evidência e força da recomendação: A1 forte, a favor da intervenção (completamente de acordo: 86%; parcialmente de acordo: 14%). O polietilenoglicol é um polímero orgânico cuja atividade osmótica é proporcional ao número de monómeros que o formam. É metabolicamente inerte, não metabolizado nem degradado por bactérias colónicas e interage com a água numa solução para aumentar a pressão osmótica. Existem inúmeros estudos que evidenciam a eficácia do PEG sobre o placebo, a lactulose e outros laxantes no tratamento de obstipação funcional. ¹¹³⁻¹¹⁸ Numa meta-análise recente, ¹¹⁹ foram avaliados 19 estudos (9 apenas com PEG, 8 com PEG mais eletrólitos e 2 que compararam PEG versus PEG mais eletrólitos), evidenciando que a administração de PEG (com e sem eletrólitos) aumentou o número de movimentos intestinais por semana e amoleceu a consistência das fezes. De acordo com a Revisão Cochrane de 2010, PEG ¹²⁰ é superior à lactulose no aumento da frequência da defecação, amolecimento da consistência das fezes e redução da necessidade de medicação de alívio. O NNT estimado é de 3 (IC de 95%: 2-4) e a maioria dos estudos tiveram menos viés e heterogeneidade do que os estudos envolvendo outros fármacos. Os efeitos secundários notificados foram pouco frequentes e os mais comuns foram dores abdominais e cefaleias. Embora a maior parte dos estudos tenham tido um seguimento inferior a 6 meses, a eficácia do PEG não pareceu diminuir após esse período de tempo. A dose aconselhada é de 17 g de PEG diluído em, pelo menos, 250 ml de água.	[16]
América Latina [2008] Consenso Latino-Americano sobre Obstipação Crónica	Laxantes osmóticos O polietilenoglicol (PEG) tem evidenciado eficácia e segurança em estudos bem delineados em doentes com obstipação crónica (recomendação de grau A). Não existem estudos que avaliem a lactulose na gestão da obstipação crónica no decurso dos últimos 10 anos e a única evidência recente sugere que é menos eficaz que o PEG. Porém, dado que os estudos anteriores foram considerados aceitáveis, o Consenso não desaprova o seu uso quando for necessário (recomendação de grau C). Os agentes neste grupo incluem açúcares não-absorvíveis (lactulose), agentes salinos (hidróxido de magnésio) e PEG. Os estudos clínicos da lactulose são antigos e têm limitações metodológicas; todavia, sugerem que é mais eficaz do que o placebo ⁵²⁻⁵⁶ . Estudos recentes compararam a lactulose com o PEG e, embora se possa dizer que têm uma qualidade metodológica intermédia, o PEG provou ser mais eficaz do que a lactulose e apresentou menos efeitos adversos ^{55,56} (Quadro V). Alguns estudos bem delineados demonstraram que o PEG é eficaz tanto em intervenções de curto prazo como de longo prazo (6 meses) (Quadro VI). A dose é de 17-32 g/dia, com um rápido período de início da ação (0,5-1 h) e o efeito secundário mais frequente é incontinência fecal devido à sua potência laxativa ⁵⁷⁻⁵⁹ . Um estudo comparou o PEG com a lactulose e demonstrou que o PEG em doses de 13-39 g/dia foi mais eficaz e mais bem tolerado na obstipação crónica ⁵⁶ . Por último, não foram efetuados estudos clínicos com hidróxido de magnésio na obstipação crónica.	[17]

Bibliografia

1. Andresen V et al. S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Z Gastroenterol* 2013;51:651–72.
2. Müller-Lissner et al. Levels of satisfaction with current chronic constipation treatment options in Europe – an internet survey. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;37(01):137–45.
3. Serra et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterology & Motility*. 2020;32:e13762.
4. Müller-Lissner et al. Myths and misconceptions about chronic constipation. *American Journal of Gastroenterology*. 2005;100(1):232–42.
5. Müller-Lissner. Pharmakologische Behandlung der Obstipation. *Internist* 2013;54:498–504.
6. Alsalmiy N, Madi L, Awaisu A. Efficacy and safety of laxatives for chronic constipation in long-term care settings: A systematic review. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43:595–605.
7. Kamm, M.A. et al: Stimulant Laxatives are Effective in Chronic Constipation: Multi-Center, 4-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Bisacodyl. *Gastroenterology* 2010;138(5):228.
8. Müller-Lissner, S. et al: Multicenter, 4-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Sodium Picosulfate in Patients With Chronic Constipation. *American Journal of Gastroenterology* 2010;105:897–903.
9. Dipalma et al. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(7):1436–41.
10. Vitton et al. Clinical practice guidelines from the French National Society of Coloproctology in treating chronic constipation. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*: 2018;30(4):357–63.
11. Antonio Bove et al Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment) *World J Gastroenterol*. 2012;18(36):4994–5013. doi: 10.3748/wjg.v18.i36.4994.
12. HERPC Guideline on Management of Constipation approved by HERPC, 2019; <https://www.hey.nhs.uk/wp/wp-content/uploads/2019/08/GUIDELINE-Constipation-guidelines-updated-may-19.pdf> (accessed 5.11.2020)
13. Lindberg et al. World Gastro-Enterology Organization Global Guideline Constipation—A Global Perspective. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2011;45(6):483–7.
14. Dorn et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Constipation. 2013;144(1):211–7.
15. Shin et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Functional Constipation in Korea, 2015. Revised Edition. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22(3):383–411.
16. Remes-Troche JM, et al. The Mexican consensus on chronic constipation. *Revista de Gastroenterología de México*. 2018;83(2):168–89.
17. Consenso Latinoamericano de Estreñimiento Crónico Gastroenterol Hepatol. 2008;31(2):59–74 doi: 10.1157 / 13116072 , <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-consenso-latinoamericano-estreñimiento-cronico-S0210570508712664> translated into English with Google Translate (accessed 5.11.2020)

Conflito de interesses: M. Eberlin e T. Schuett são funcionários da Sanofi.

Divulgação: Publicação financiada por Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

Informações sobre o manuscrito

Data de entrega: 24.11.2020

Data de aprovação: 20.12.2020

Data de publicação: 16.08.2021