

Ficha técnica do



CENTRO
DE INFORMAÇÃO
DO MEDICAMENTO

CAUSAS SECUNDÁRIAS DE OBSTIPAÇÃO

A obstipação primária, sem causa patológica, pode surgir transitoriamente por modificação do ritmo de vida ou da alimentação,¹ desidratação ou na gravidez.^{1,2} A obstipação secundária pode ser provocada por problemas de saúde,^{1,3,4} ou pelo uso de medicamentos.^{3,4}

OBSTIPAÇÃO RELACIONADA COM PROBLEMAS DE SAÚDE

A obstipação associa-se com frequência a doenças do sistema nervoso central, como doença de Parkinson, depressão ou esclerose múltipla.^{3,4,6} A obstipação pode também relacionar-se com lesão medular,^{3,7} acidente vascular cerebral, tumor, neuropatia autonómica,^{5,8} doença de Hirschsprung,^{1,4,6-8} esclerodermia^{5,6,8} ou amiloidose.^{6,8,9}

A obstipação é frequente na diabetes^{1,2,4-8} e noutros problemas metabólicos ou endócrinos, como hipocaliémia, hipercalcémia,^{3,5-8} hiperparatiroidismo, hipotireoidismo, feocromocitoma,^{6,8} ou porfiria.^{6,8,9} A obstipação tem sido associada a doenças colorrectais (neoplasia, isquémia, doença diverticular, síndrome do cólon irritable) e anorrectais (inflamação, prolapso, rectocele, fissuras, hemorroidas).⁵⁻⁸

MEDICAMENTOS QUE PROVOCAM OU AGRAVAM A OBSTIPAÇÃO

Alguns medicamentos induzem ou agravam a obstipação, com intervenção de mecanismos como diminuição do peristaltismo intestinal, alteração da inervação intestinal, obstrução intestinal ou desidratação.¹ Raramente surgem complicações graves, como obstruções intestinais ou fecalomas.^{1,10}

A obstipação é uma reacção adversa de múltiplos medicamentos. De seguida, são citados alguns exemplos, que não constituem uma listagem exaustiva.

Os **analgésicos opiáceos** provocam obstipação frequentemente.^{2-8,10-15} Tem sido referida com fentanilo, morfina, oxycodona e petidina, entre outros.^{1,9} A inibição do peristaltismo prolonga o trânsito intestinal, também contribuem a maior absorção de água e electrólitos,^{7,8} uma menor resposta de defecação e o aumento no tono do esfíncter anal.⁸ A obstipação é também causada por substitutos opiáceos, como a buprenorfina e a metadona, é frequente com o tramadol, e com a codeína.^{1,9} A obstipação é um motivo do uso de doses subóptimas ou de falta de adesão à terapêutica.¹¹ Pode existir risco de obstrução intestinal ou de impactação.^{1,8} O íleo pós-operatório é exacerbado pelos opiáceos, mas é raro se não houver outras causas fisiológicas.¹⁶

Os **antidepressores** são frequentemente associados com obstipação,^{4,6,8,13,14} especialmente os tricíclicos,^{2,4,8,10,11,15} pelos efeitos anticolinérgicos.^{1,9} Os inibidores da monoaminoxidase não selectivos também provocam obstipação.^{1,2,6,8}

Alguns **anti-infecciosos** causam neuropatias periféricas, que podem originar obstipação: enfuvirtida, isoniazida, itraconazol,

linezolida, metronizadol.^{1,9,17}

Os **antiparkinsonianos** com efeitos anticolinérgicos provocam obstipação;^{1-6,10,14} p. ex., biperideno,¹ ou tri-hexifenidilo.^{1,7} Estes efeitos são também responsáveis pela obstipação da amantadina e da memantina, fármaco relacionado usado na doença de Alzheimer.^{1,8}

Pode surgir obstipação com **antiepilépticos**,^{2-4,6,10,14} como a pregabalina, a lacosamida e a fenitoína,¹ pelas acções anticolinérgicas e dopaminérgicas.⁴ Referida também com o topiramato,⁹ ou a zonisamida.^{2,9,17}

Entre os **antineoplásicos**, a obstipação é frequente com os alcalóides da vinca.^{1,4,6,8-10,13} Estes provocam neuropatia periférica e a curto prazo alteram a inervação intestinal, originando também oclusões intestinais.¹ A vincristina e a vinblastina causam dor cólica abdominal, com ou sem obstipação. Pode chegar a ser grave, pelo que se recomenda o uso habitual de laxantes.¹⁶

O bevacizumab, a capecitabina ou a talidomida, causam obstipação relacionada com alterações na inervação intestinal.^{1,10} Também referida com o bortezomib, a azacitidina,¹ a oxaliplatina,¹⁰ e o porfímero.^{1,17}

Os **antipsicóticos** podem provocar obstipação.^{3-6,8,10,13} Os efeitos anticolinérgicos, de intensidade variável conforme o fármaco, tornam mais lento o peristaltismo intestinal. Têm sido referidas obstruções, oclusões ou colites isquémicas. Com a clozapina, com marcados efeitos anticolinérgicos, têm surgido reacções graves;¹ devem aconselhar-se alterações na dieta e exercício regular para a prevenção da obstipação.⁹ A maioria das fenotiazinas, como a levomepromazina e a ciamemazina, têm efeitos anticolinérgicos; são mais fracos no haloperidol. Também podem causar obstipação amissulprida, aripiprazol, loxapina, quetiapina, olanzapina, pimozida, risperidona ou zotepina, entre outros.^{1,9}

Alguns **medicamentos captadores de iões** causam obstipação devido ao seu volume.¹ O poliestireno sulfonato de sódio, ou de cálcio, que fixam o potássio, podem causar obstipação grave,^{1,7-9} especialmente em doses elevadas e nos idosos.¹ A obstipação é uma das reacções adversas do sevelâmico e do lantânio, fixadores de fósforo. Também podem surgir oclusões e obstruções intestinais.^{1,17} A colestiramina, um antidiabético que se liga aos ácidos biliares, também ocasiona obstipação.^{1,2,6,8,9}

Muitos **medicamentos cardiovasculares** tornam mais lento o peristaltismo intestinal.¹ Anti-hipertensores de acção central, como a clonidina,^{1,4,6,7,8,13} bloqueadores da entrada do cálcio, como a amlodipina, o diltiazem ou o verapamil,^{1,2,3,6-8,10,12,14} e bloqueadores ganglionares, podem provocar obstipação ao reduzirem a contractilidade do músculo liso.^{4,6-8,13} Têm sido citadas oclusões intestinais com a clonidina.¹

A obstipação tem sido relacionada com a disopiramida, antiarrítmico com efeitos anticolinérgicos,^{1,17} e com diuréticos.

cos,^{2,3,6-8,10,12,14,15} Alguns, como a amilorida e a hidroclorotiazida, induzem-na por provocar desidratação. Com as tiazidas e os diuréticos da ansa pode surgir hipocaliemia, que causa oclusão intestinal.¹

Entre os **medicamentos para o aparelho digestivo**, os antagonistas dos receptores 5-HT₃ da serotonina, como o ondansetrom, tornam mais lento o peristaltismo e podem causar obstipação.^{1,9,13} Também a provocam outros antieméticos, como os anti-histamínicos H₁ com efeitos anticolinérgicos (dimenidrinato, difenidramina).^{1,8}

Os antiespasmódicos anticolinérgicos, como a escopolamina, ou os usados em problemas urinários (oxibutinina, solifenacina, tolterodina e tróspio), induzem obstipação.^{1,9,10,14} Esta também surge com a papaverina,^{1,9} com antiácidos, como os sais de alumínio e de cálcio,^{1-11,14,15} e com o sucralfato.^{1,2,4-6,8,10,13} Em doses elevadas pode haver obstruções intestinais.^{1,9,10}

O uso excessivo de laxantes pode provocar obstipação.^{7,10,12,14} Paradoxalmente, o abuso dos laxantes estimulantes pode agravá-la.⁸ Os expansores do volume fecal, como a ispagula podem causar obstruções e fecalomas quando tomados com pouca água, antes de deitar ou em quantidade muito elevada.¹

As propriedades colinérgicas da pilocarpina, usada na xerostomia, causam diarreia e hipersalivação; porém, tem sido relatada a obstipação paradoxal em administração oral.^{1,17}

Os efeitos anticolinérgicos de alguns **broncodilatadores**, como o brometo de tiotrópio, são utilizados terapêuticamente, mas podem estar na origem de obstipação.¹

Anti-histamínicos usados como **antitússicos**, como a alimemazina, possuem também efeitos anticolinérgicos.¹ Os antitússicos derivados de opiáceos, como a codeína, o dextrometorfano ou a folcodina provocam obstipação.^{1,15,17}

O **ferro** oral é uma causa frequente de obstipação.^{2,3,4,6-10,13-15} Também surge com o **sulfato de bário**,^{6-9,13,17} que pode induzir fecalomas e obstrução intestinal;^{1,17} é necessária a hidratação do doente.¹

Entre os **hipoglicemiantes orais**, a acarbose pode originar diarreias ou obstipação. Esta tem sido referida com a sitagliptina.¹

A obstipação é uma das reacções adversas de muitos outros fármacos: suplementos de **cálcio**;^{2,3,6,8,10,17} **bupropiom** e **vareniclina**;^{1,17} **colírios midriáticos** como a atropina, o ciclo-pentolato ou a tropicamida;^{1,9,17} diversos **anti-histamínicos H₁**,^{1-4,6,8-10,13,15,17} sobredosagem de **vitamina K**;¹ **tacrolímus**; **tolvaptano**; **glatirâmero**; **denosumab**;^{1,17} **anti-inflamatórios não esteróides**;^{2,3,6,9,12} **benzodiazepinas**, como o alprazolam e o estazolam;^{2,8} **bismuto**;^{2,6,9} **bromocriptina**;^{8,9,17} **estatinas** como a atorvastatina, a pravastatina,^{8,9} ou a sinvastatina.⁸

MEDIDAS RECOMENDADAS

Se uma patologia parece causar a obstipação, o doente deve ser enviado ao médico.^{2,8} Antes da prescrição, devem ser apreciados os benefícios e riscos de medicamentos relacionados com obstipação, especialmente nos doentes de risco, e evitá-los se possível. Os doentes devem ser informados de que pode surgir obstipação.¹ Quando esta ocorre, a medicação deve ser analisada;^{2,4} uma adequação das doses, ou a paragem do medicamento, geralmente reestabelecem a função intestinal.¹ Em ocasiões é possível mudar para outro fármaco sem este efeito ou que o provoque menos.^{1,10} Se o tratamento não pode ser suspenso ou substituído, devem-se adoptar medidas higiénico-dietéticas, eventualmente acompanhadas de um laxante.¹

O tratamento da **obstipação provocada por opiáceos** é importante, pela sua frequência e necessidade de continuação da terapêutica.¹¹ Medidas não farmacológicas, como aumento de fibra e líquidos, devem acompanhar a terapêutica desde o início. Contudo, de forma isolada são geralmente inadequadas

e a maioria dos doentes precisará de tratamento farmacológico.^{1,11} Para contrariar a obstipação provocada por este grupo, pode ser considerada a sua associação com um antagonista dos receptores opiáceos periféricos, como a naloxona.^{4,11} Contudo, ainda que a obstipação melhore, podem surgir sintomas de retirada e reversão da analgesia. Em alternativa, pode-se substituir o opiáceo actual por outro com propriedades farmacodinâmicas diferentes ou mudar para sistemas transdérmicos. Estes proporcionam uma libertação de fármaco mais constante com administração menos frequente, que pode melhorar a adesão do doente. Contudo, os opiáceos libertados alcançam o tracto gastrointestinal e, a longo prazo, pode surgir disfunção intestinal.

Os laxantes costumam ser prescritos no início da terapêutica com opiáceos, mas a eficácia é limitada e podem surgir reacções adversas gastrointestinais (distensão abdominal, flatulência e refluxo gastroesofágico), diminuindo a adesão ao tratamento.¹² Pode ser usado um laxante estimulante juntamente com um emoliente, como sene e docusato.^{16,15} Se a obstipação persiste, podem ser adicionados laxantes osmóticos, como lactulose ou um enema de fosfato sódico.¹⁶ Os expansores do volume fecal não são muito apropriados pela motilidade reduzida do cólon.¹⁵

A OBSTIPAÇÃO SECUNDÁRIA NO IDOSO

A idade avançada é um factor de risco para a obstipação crónica. Podem contribuir para seu desenvolvimento: baixa ingestão de fibra, inadequada hidratação, atenuado estímulo de defecação, problemas electrolíticos, metabólicos, endócrinos ou neurológicos,¹² inadequada mastigação dos alimentos,⁸ reduzida mobilidade, existência de depressão,^{8,12} e as múltiplas patologias e polimedicação próprias deste grupo etário.^{6,8,12} O uso de medicamentos deve ser cuidadosamente investigado.¹² Pode existir diminuição do peristaltismo que provoca dor, obstipação ou fecalomas, por endurecimento progressivo das fezes. As complicações relacionadas com a paragem do peristaltismo intestinal são raras, mas podem ser graves.¹

Aurora Simón
Farmacêutica

Referências bibliográficas

- Constipation d'origine médicamenteuse chez les adultes. *Rev Prescrire* 2012; 32(344): 430-35.
- Pray WS. *Nonprescription Product Therapeutics*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- Jamshed N, Lee ZE, Olden KW. Diagnostic approach to chronic constipation in adults. *Am Fam Physician*. 2011; 84(3):299-306.
- Andrews CN, Storr M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol*. 2011; [Acedido a 10.06.2013] 25 Suppl B:16B-21B. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206564/pdf/cjg25016b.pdf>
- Gray JR. What is chronic constipation? Definition and diagnosis. *Can J Gastroenterol*. 2011; [Acedido a 10.06.2013] 25 Suppl B:7B-10B. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206564/pdf/cjg25016b.pdf>
- Constipation. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines, 2007. [Acedido a 10.06.2013.] Disponível em: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/05_constipation.pdf
- Dipiro DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Sixth Edition. New York, McGraw-Hill, 2005.
- Berardi RR. et al. eds. *Handbook of Nonprescription Drugs*, 15th ed. Washington, American Pharmacists Association, 2006.
- Aronson JK. ed. *Meyler's Side Effects of Drugs*, 15th ed. Amsterdam, Elsevier, 2006.
- Talley NJ, Jones M, Nuyts G, Dubois D. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. *Am J Gastroenterol*. 2003; [Acedido a 10.06.2013] 98(5):1107-11. Disponível em: <http://www.nature.com/ajg/journal/v98/n5/full/ajg2003254a.html>
- Patients receiving opioids for pain usually require additional pharmacological treatment for opioid-induced constipation. *Drug Ther Perspect* 2013; 29: 117-121.
- Leung L, Riutta T, Kotecha J, Rosser W. Chronic constipation: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med*. 2011; [Acedido a 10.06.2013] 24(4):436-51. Disponível em: <http://www.jabfm.org/content/24/4/436.long>
- Wald A. Management of chronic constipation in adults. UpToDate Jan 2013 [online] [Acedido a 10.06.2013]. Disponível em: www.uptodate.com.
- Constipation- National Digestive Diseases Information Clearinghouse (NDDIC), 2012. [Acedido a 15.07.2013] Disponível em: <http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/constipation/index.aspx#what>
- Randall MD, Neil KE. Disease management. A guide to clinical pharmacology, 2nd ed, London, Pharmaceutical Press, 2009.
- Koda-Kimble MA. et al. eds. *Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs*, 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- Sweetman SC. ed. *Martindale The Complete Drug Reference*. 37th ed. London, Pharmaceutical Press, 2011.