

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS
BIOATIVOS

**Ensaio clínico de fase II com *Panax ginseng* C. A. Meyer no tratamento da
síndrome do intestino irritável**

HERALDO ARCELA DE CARVALHO ROCHA

JOÃO PESSOA - PB

2014

HERALDO ARCELA DE CARVALHO ROCHA

**Ensaio clínico de fase II com *Panax ginseng* C. A. Meyer no tratamento da
síndrome do intestino irritável**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba,
para a obtenção do grau de DOUTOR EM PRODUTOS
NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS (área de
concentração: FARMACOLOGIA).

Orientadora: Profa. Dra. Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz

JOÃO PESSOA - PB

2014

HERALDO ARCELA DE CARVALHO ROCHA

**Ensaio clínico de fase II com *Panax ginseng* C. A. Meyer no
tratamento da síndrome do intestino irritável**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba,
para a obtenção do grau de DOUTOR EM PRODUTOS
NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS (área de
concentração: FARMACOLOGIA).

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz

Prof. Dr. Prof. Isac Almeida de Medeiros

Profa. Dra. Hilzeth de Luna Freire Pessôa

Prof. Fabio Correia Sampaio

Prof. Dr. Fabiano Gonzaga Rodrigues

DEDICO ESTE TRABALHO, COM AMOR:

A minha esposa Juliana.

Aos meus filhos Thiago, Maria Luiza, Marília e Sophia.

Inspirações da minha vida,
razões do meu viver.

Aos meus pais José Vitaliano (*in memoriam*) e Nilza (*in memoriam*).

Eles me ensinaram que não havia outro caminho para a
realização profissional, que não aquele através do estudo e do conhecimento.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por proporcionar a luz de meu caminho e a força motriz do meu dia a dia.

À minha família, esteio de minha vida. Em especial, ao meu irmão José Vitaliano de Carvalho Rocha Filho, professor titular da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), hoje na merecida aposentadoria, que, ao lado da minha mãe, despertaram o meu interesse pelo magistério.

À minha orientadora e amiga, Profa. Dra. Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz, pelo inestimável incentivo ao projeto, bem como por sua orientação, amizade e decisivo apoio nos momentos mais difíceis no decorrer desta caminhada.

Aos pacientes participantes do estudo, pela confiança depositada no nosso projeto de pesquisa. Sem a ajuda de vocês, este sonho não seria possível.

À direção do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, aos professores, secretárias (em especial, Caroline Helena Meireles de Medeiros Mangueira) e colegas do doutorado, que, de modo direto ou indireto, contribuíram para a conclusão desta tese.

À Profa. Dra. Liana Clébia Soares de Moraes, pelo inestimável apoio na análise estatística dos resultados da pesquisa e pela incansável disposição de contribuir em outros tópicos deste estudo.

Aos professores doutores Caliandra Maria Bezerra Luna Lima e Rosimar de Castro Barreto, que forneceram sugestões relevantes para a elaboração deste trabalho.

Aos professores doutores José Eymard de Medeiros Filho e Mônica Souza de Miranda Henriques, bem como aos doutores José Nonato Fernandes Spinelli e Marcelo Germóglio, que apoiaram fortemente este estudo, através do encaminhamento de pacientes.

Aos funcionários do Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário Lauro Wandereley, em particular, a Gerlane Ferreira Pereira, que foi fundamental para o controle da liberação dos fármacos.

A Simone Albino da Cunha, que ofereceu um apoio excepcional para a conclusão deste trabalho.

Às professoras doutoras Flávia Cristina Fernandes Pimenta, Eutilia Andrade de Medeiros Freire e Alessandra Sousa Braz Caldas de Andrade, pelo incentivo no começo desta jornada.

Ao Dr. Eduardo Henrique Franca Pereira, amigo e companheiro de tantos desafios, pelo notável apoio.

À Farmácia de Manipulação Roval, em especial, à Dra. Elisângela Gomes dos Anjos, que forneceu, com competência e ética, os fármacos utilizados nesta pesquisa.

Ao Departamento de Medicina Interna do Centro de Ciência Médicas da UFPB, em especial, aos meus colegas das disciplinas Semiologia Médica e Gastroenterologia, pelo apoio e pela liberação concedida para a realização deste trabalho.

A Mabel Moreira Vasconcelos, que, com esmero e dedicação, realizou os acertos finais dos textos, desde o projeto inicial de pesquisa até a conclusão da tese.

A todos que, de alguma maneira, contribuíram para a elaboração deste estudo.

RESUMO

ROCHA, H.A.C. Ensaio clínico de fase II com *Panax ginseng* C. A. Meyer no tratamento da síndrome do intestino irritável. 2014. 87f. Tese. Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba. Brasil.

A síndrome do intestino irritável (SII) é definida pela presença de dor ou desconforto abdominal contínuo ou recorrente, estando associada com alterações do hábito intestinal. Sua fisiopatologia envolve os seguintes aspectos: variáveis genéticas, alterações da motilidade intestinal e da sensibilidade visceral, fatores psicossociais, além de processos inflamatórios e infecciosos. O tratamento é baseado em orientação dietética e na mudança do estilo de vida. O uso de fármacos é indicado nas fases sintomáticas da SII. Tem sido observado o crescente interesse dos pacientes pela medicina alternativa e complementar, nos últimos anos. O *Panax ginseng* C.A. Meyer é utilizado há séculos pela medicina oriental. Estudos experimentais demonstraram a ação antinociceptiva desse fitoterápico sobre os canais de cálcio e de sódio, assim como sobre os neurônios sensoriais primários. O estudo teve como objetivos: realizar ensaio clínico de fase II com o *Panax ginseng* C.A. Meyer em pacientes com SII; contribuir para o estudo dos efeitos farmacológicos do *Panax ginseng* C.A. Meyer; avaliar a eficácia terapêutica do *Panax ginseng* C.A. Meyer no controle da dor abdominal em pacientes com SII; observar os efeitos adversos. Foram selecionados vinte e seis pacientes, através de critérios de inclusão para a pesquisa, sendo divididos em dois grupos. Foi realizado um estudo clínico, duplo cego, randômico, prospectivo e experimental por oito semanas, comparando a ação do extrato seco do *Panax ginseng* (300 mg/dia) com a trimebutina (600 mg/dia). A dor abdominal foi avaliada através da escala de Likert. Os pacientes foram avaliados em quatro consultas e os resultados foram analisados através dos testes de Mann-Whitney e Friedman, com nível de significância quando $p < 0,05$. Vinte e quatro pacientes concluíram o estudo, sendo 87,50% do sexo feminino e média de idade de 47,41 anos. Ocorreu uma relativa homogeneidade nos grupos de estudo no que se refere ao sexo, idade e duração dos sintomas. Todos os pacientes, antes do início dos tratamentos com *Panax ginseng* e trimebutina, apresentavam os valores negativos para os escores na escala de Likert. Houve melhora da dor abdominal, nos pacientes que utilizaram o *Panax ginseng*. Esse grupo partiu de uma mediana basal de -5 para 2,5, 3 e 5, na 1^{a.}, 4^{a.} e 8^{a.} semanas de tratamento, respectivamente, com diferença estatisticamente significativa. O efeito adverso observado foi a ocorrência de cefaleia em dois pacientes (16,66%), no grupo que usou o fitoterápico. O *Panax ginseng* C.A. Meyer foi eficaz no controle da dor abdominal em pacientes com SII, de modo análogo à trimebutina, podendo ser utilizado em novos estudos, com a perspectiva de um ensaio clínico de fase III.

Palavras-chave: Síndrome do intestino irritável. *Panax ginseng* C.A. Meyer. Tratamento farmacológico.

ABSTRACT

ROCHA, H.A.C. Phase II clinical trial with *Panax ginseng* C. A. Meyer in the treatment of irritable bowel syndrome. 2014. 87f. Thesis. Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba. Brazil.

The irritable bowel syndrome (IBS) is defined as the presence of continuing or recurrent abdominal pain or discomfort and it is associated with altered bowel habit. Its pathophysiology involves the following aspects: genetic variables, changes in gut motility and visceral sensitivity, psychosocial factors, in addition to inflammatory and infectious processes. The treatment is based on dietary guidance and change in lifestyle. The use of drugs is indicated in symptomatic stages of IBS. The growing interest of patients for complementary and alternative medicine has been observed in recent years. *Panax ginseng* C.A. Meyer has been used for centuries in oriental medicine. Experimental studies have demonstrated the antinociceptive action of this herbal medicine on calcium and sodium channels, as well as on primary sensory neurons. The study aimed to: conduct phase II clinical trial with *Panax ginseng* CA Meyer in patients with IBS; contribute to the study of the pharmacological effects of *Panax ginseng* C.A. Meyer; evaluate the therapeutic efficacy of *Panax ginseng* C.A. Meyer in abdominal pain control in patients with IBS; and observe the adverse effects. Twenty-six patients were selected by means of the inclusion criteria for the study and they were divided into two groups. A clinical double-blind, randomized, prospective and experimental trial was conducted for eight weeks, comparing the action of dry extract of *Panax ginseng* (300 mg / day) with trimebutine (600 mg / day). Abdominal pain was assessed using the Likert scale. Patients were assessed at four visits and the results were analyzed using the Mann-Whitney and Friedman tests, with a significance level of $p < 0.05$. Twenty- four patients completed the study, being 87.50% female and mean age of 47.41 years. There was a relative homogeneity among patients with regard to sex, age and duration of symptoms. All patients, before beginning treatment with *Panax ginseng* and trimebutine, had negative scores for the Likert scale values. There was improvement in abdominal pain, through this scale, in patients who used *Panax ginseng*. This group started from a median basal of -5 to 2.5, 3 and 5 in the 1st, 4th and 8th weeks of treatment, respectively, with a statistically significant difference. Similar results were achieved in the group that used the trimebutine. The only adverse effect observed was the occurrence of headache in two patients (16.66%) in the group that used the herbal. *Panax ginseng* C.A. Meyer was effective in the control of abdominal pain in IBS patients, analogous to trimebutine, and may be used in future studies, with the prospect of a phase III clinical trial.

Key words: Irritable bowel syndrome. *Panax ginseng* C. A. Meyer. Pharmacological treatment.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ca_v - canais de cálcio dependentes de voltagem

CRH - hormônio liberador de corticotrofina

CGRP - peptídeo relacionado ao gene da calcitonina

HHA -hipotálamo-hipófise-adrenal

H₂O₂ – peróxido de hidrogênio

IL - interleucina

MC - medicina complementar

ml - mililitro

Na_v- canais de sódio dependentes de voltagem

SCBID - síndrome do supercrescimento bacteriano do intestino delgado

SII - síndrome do intestino irritável

SII-PI – síndrome do intestino irritável pós-infecciosa

SNC - sistema nervoso central

SNE - sistema nervoso entérico

TGF - fator de transformação do crescimento

TNF -fator de necrose tumoral

TrkA - receptores tirosinaquinase A

TRPV1 - receptor potencial transiente vaniloide 1

TSH - hormônio estimulante da tireoide

5-HT₃ - receptor da serotonina (tipo 3)

5-HT₄ - receptor da serotonina (tipo 4)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Foto das raízes do <i>P. ginseng</i> C.A. Meyer	40
Figura 2: Estrutura química básica dos ginsenosídeos.....	41
Figura 3: Frascos utilizados no estudo.....	49
Figura 4: Fluxograma do estudo	51
Quadro 1 - Classificação da SII.	26
Quadro 2 - Classificação sistemática do gênero <i>Panax</i>	39

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1:** Comparação dos grupos de pacientes (n = 12) antes da administração dos tratamentos para a síndrome do intestino irritável. Dados apresentados como mediana (percentil 25 e 75), máximo e mínimo. Teste de Mann-Whitney. (*Panax ginseng* = Pax; trimebutina = Tri)55
- Gráfico 2:** Efeito do *Panax ginseng* administrado por via oral durante oito semanas, na dose de 300 mg/dia, sobre os escores da escala de Likert. Dados apresentados como mediana (percentil 25 e 75), máximo e mínimo. Teste de Friedman seguido do pós-teste para múltiplas comparações de Dunn's. n=12. *p < 0,05, **p < 0,01 e ***p < 0,001. (Pax = *Panax ginseng*; 1S = 1^a. semana; 4S = 4^a. semana; 8S = 8^a. semana)56
- Gráfico 3:** Efeito da trimebutina administrado por via oral durante oito semanas, na dose de 600 mg/dia, sobre os escores da escala de Likert. Dados apresentados como mediana (percentil 25 e 75), máximo e mínimo. Teste de Friedman seguido do pós-teste para múltiplas comparações de Dunn's. n=12. *p < 0,01 e ***p < 0,001. (Tri = trimebutina; 1S = 1^a. semana; 4S = 4^a. semana; 8S = 8^a. semana)58
- Gráfico 4:** Comparação dos efeitos, por semana, do *Panax ginseng* na dose de 300mg/dia com os efeitos de 600 mg/dia da trimebutina. Os dados estão expressos como mediana, percentil 25 e 75, mínimo e máximo (n=12). Teste de Mann-Whitney para comparações de dois grupos da mesma semana. (Pax = *Panax ginseng*; Tri = trimebutina; 1S = 1^a. semana; 4S = 4^a. semana; 8S = 8^a. semana)59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características sociais e demográficas dos pacientes sujeitos do estudo	52
Tabela 2: Atividades profissionais dos pacientes sujeitos da pesquisa	53
Tabela 3: Período de início dos sintomas dos pacientes estudados.....	53
Tabela 4: Características epidemiológicas e clínicas dos grupos.....	54
Tabela 5: Apresentação da SII de acordo com os grupos da pesquisa	54
Tabela 6: Valores dos escores, utilizando-se a escala de Likert, observados no gráfico 2.....	57
Tabela 7: Valores dos escores, utilizando-se a escala de Likert, observados no gráfico 3.....	58

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 JUSTIFICATIVA	16
1.2 OBJETIVOS	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1 CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA	18
2.2 FISIOPATOLOGIA	19
2.2.1 Hipersensibilidade Visceral	22
2.3 DIAGNÓSTICO	25
2.4 TRATAMENTO	27
2.4.1 Orientações Gerais	27
2.4.2 Tratamento Farmacológico	28
2.4.3 Medicina Complementar	33
2.4.3.1 Acupuntura	33
2.4.3.2 Tratamento psicológico	34
2.4.3.3 Fitoterapia	34
3 <i>Panax ginseng</i> C. A. MEYER	38
3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	38
3.2 ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS	41
3.3 ESTUDOS CLÍNICOS	42
3.4 <i>Panax ginseng</i> E NOCICEPÇÃO	43
4 METODOLOGIA	47
4.1 DADOS SOBRE A PESQUISA	47
4.2 MÉTODOS	48
4.2.1 Ensaio farmacológico	48
4.2.2 Avaliação da dor abdominal	50
5 RESULTADOS	52
5.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES SELECIONADOS	52
5.2 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO <i>Panax ginseng</i>	55
5.3 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA TRIMEBUTINA	57
5.4 COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DOS DOIS MEDICAMENTOS SOBRE OS ESCORES DA ESCALA DE LIKERT	59
6 DISCUSSÃO	60
7 CONCLUSÃO	65
REFERÊNCIAS	66

ANEXO A	79
ANEXO B	80
ANEXO C	81
APÊNDICE A	83
APÊNDICE B	85
APÊNDICE C	87

INTRODUÇÃO

A síndrome do intestino irritável (SII) é uma doença crônica e recidivante, caracterizada clinicamente por anormalidades do hábito intestinal (constipação e/ou diarreia) e dor abdominal, na ausência de alteração orgânica ou bioquímica demonstrável. Na prática clínica, a SII corresponde a um diagnóstico de exclusão. Vale ressaltar que, embora a denominação sugira alterações limitadas aos intestinos, as manifestações sintomáticas podem advir de todo o trato digestivo (DALRYMPLE; BULLOCK, 2008).

Essa entidade nosológica afeta cerca de 10% a 15% da população dos países ocidentais, sendo considerada uma das afecções gastrointestinais mais prevalentes. Acomete principalmente o sexo feminino entre a terceira e quinta décadas de vida (VALENZUELA et al., 2004; HAMMERLE, SURAWICZ, 2008). Grande parte dos pacientes com SII não procura cuidados médicos. No entanto, aqueles que têm comprometimento significativo da qualidade de vida buscam os serviços de saúde. Normalmente realizam diversos tipos de exames e tratamentos, muitas vezes com custos elevados e por longos períodos de tempo (BIRTWHISTLE, 2009).

Os objetivos terapêuticos para a síndrome do intestino irritável são voltados para a melhora da qualidade de vida dos pacientes. Ocorrendo um diagnóstico positivo, recomenda-se esclarecer dúvidas do paciente, avaliar seu estado emocional e ponderar criticamente em relação à eficácia das várias drogas disponíveis, no momento da prescrição medicamentosa. Infelizmente, nenhuma das drogas atualmente oferecidas no mercado é integralmente resolutiva no tratamento de todos os sintomas da SII (CHANG; LU, 2009).

O impacto das disfunções gastrointestinais sobre a qualidade de vida dos pacientes tem sido amplamente estudado, afetando significativamente seu desempenho funcional e social. Nos últimos anos, têm sido elaborados questionários voltados para a avaliação da qualidade de vida relacionada à SII. Em 1998, elaborou-se um questionário com vinte e seis itens incluindo aspectos importantes decorrentes da SII, tais como sintomas intestinais, fadiga, limitação de atividade sócio-ocupacional e função emocional (WONG et al., 1998).

Também em 1998, foi desenvolvido por uma equipe de pesquisadores da Universidade de Washington, sob a direção de Donald L Patrick, o *Irritable Bowel Syndrome Quality of Life Instrument* (IBS-QOL). Esse instrumento conta com trinta e quatro itens, abrangendo dez domínios considerados relevantes para pacientes com síndrome do intestino irritável. São eles: saúde emocional, saúde mental, crença na saúde, sono, energia, funcionamento físico, dieta, papel social, papel físico e relações sexuais (PATRICK et al., 1998). O IBS-QOL está

sendo usado em grandes ensaios clínicos para medir as mudanças na qualidade de vida em pacientes com síndrome do intestino irritável e impacto do tratamento.

A intensidade da dor parece ser um fator crucial na determinação da qualidade de vida na SII, além da perturbação intestinal e notórios problemas psicológicos (LEA; WHORWELL, 2001).

1.1 JUSTIFICATIVA

Frente à dificuldade de se encontrar uma terapia eficaz com a medicina tradicional, muitos dos pacientes com SII buscam na medicina complementar (MC) novas possibilidades de tratamento. Estima-se que 50% dos pacientes usam alguma forma de MC (BIRTWHISTLE, 2009; BRASIL, 2012). Alguns fitoterápicos são utilizados principalmente no Oriente para tratar a SII. Entretanto, a eficácia desses produtos precisa ser confirmada com estudos de maior casuística (CHANG; LU, 2009).

A constatação dessas premissas motivou o desenvolvimento de um estudo clínico sobre a ação do *Panax ginseng* na abordagem terapêutica de pacientes com síndrome do intestino irritável, com o objetivo de ampliar as alternativas de tratamento para esse grupo de enfermos. O *Panax ginseng* está disponível para comercialização, sendo registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2008). Geralmente, é bem tolerado e seus efeitos adversos são leves e reversíveis com a suspensão do fitoterápico (KIEFER; PANTUSO, 2003). Porém, não existem na literatura, até esta data, estudos que avaliem o tratamento da SII com esse fitoterápico. Sua utilização é segura, com a toxicologia pré-clínica e clínica já documentada.

1.2 OBJETIVOS

Geral: Realizar ensaio clínico fase II com o *Panax ginseng* C.A. Meyer em pacientes com síndrome do intestino irritável, de modo a contribuir para o estudo dos seus efeitos farmacológicos.

Específicos:

- avaliar a eficácia terapêutica do *Panax ginseng* C.A. Meyer no controle da dor abdominal em pacientes com síndrome do intestino irritável;
- avaliar efeitos colaterais ou adversos do *Panax ginseng* C.A. Meyer em pacientes com síndrome do intestino irritável;
- analisar comparativamente a ação terapêutica do *Panax ginseng* C.A. Meyer com a trimebutina, sobre a dor abdominal, em pacientes com síndrome do intestino irritável.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

A síndrome do intestino irritável (SII) faz parte dos distúrbios funcionais gastrointestinais. São definidos como uma combinação variável de sintomas digestivos crônicos e recorrentes para os quais não se demonstra qualquer anormalidade anátomo-patológica, nem irregularidades metabólicas ou bioquímicas que os justifiquem (DROSSMAN, 2006).

De acordo com o Consenso de Roma III (DROSSMAN, 2006), a SII é caracterizada pela presença de dor ou desconforto abdominal contínuo ou recorrente. Esses sintomas estão geralmente localizados no abdome inferior, ocorrendo, no mínimo, três dias por mês nos últimos três meses e apresentando, pelo menos, duas das três características: alívio com as evacuações; início associado às mudanças na frequência das evacuações; início da dor associado à alteração na forma e na aparência das fezes.

Podem-se observar outros sintomas e sinais, como urgência evacuatória, sensação de evacuação incompleta, presença de muco nas fezes e distensão abdominal. Algumas outras queixas não relacionadas ao trato gastrointestinal, como dorsalgia, fibromialgia, cefaleia, dispaurenia, adinamia e mal-estar geral, podem estar presentes (WHITEHEAD et al., 1982).

Por se tratar de distúrbio funcional, de evolução crônica e amplo espectro clínico, a SII exerce considerável impacto sobre a qualidade de vida do paciente. Dessa forma, com frequência, limita sua vida social, sua formação educacional e sua produtividade no trabalho (AKEHURST et al., 2002; SPINELLI, 2007).

Com base em estudos epidemiológicos, estima-se que 10% a 15% da população mundial apresentam sintomatologia compatível com o diagnóstico da SII (BOYCE et al., 2006; DROSSMAN et al., 1993; SAITO; SCHOENFELD; LOCKE, 2002). Verifica-se prevalência maior nos Estados Unidos, na Europa e na América Latina. É mais frequente no sexo feminino, numa proporção que varia de 2 a 4: 1, em relação ao sexo masculino (SAITO; SCHOENFELD; LOCKE, 2002), e entre a terceira e quinta décadas de vida (HAMMERLE; SURAWICZ, 2008; VALENZUELA et al., 2004).

2.2 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da síndrome do intestino irritável é extremamente complexa. Atualmente, os mecanismos propostos contemplam variáveis genéticas, ambientais, alterações na motilidade intestinal e na sensibilidade visceral, além da contribuição de fatores psicossociais. Estão, também, sendo progressivamente reconhecidos como relevantes, na patogênese da SII, os mediadores do processo inflamatório presentes na mucosa intestinal, da serotonina entérica, da inflamação da mucosa após episódios de infecção intestinal (SII pós-infecciosa), bem como de modificações na flora bacteriana intestinal e da modulação central dos sintomas gastrointestinais (ALONSO; SANTOS, 2009; LEMBO et al., 1999; MEARIN; PERELLÓ; BALBOA, 2009).

Os pacientes portadores da SII apresentam hiper-reatividade motora intestinal em resposta a vários estímulos, tais como: ingestão alimentar, estresse psicológico e fisiológico, distensão intraluminal do reto e cólon com balão, colecistocinina, hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e substâncias colinérgicas, quando comparados a indivíduos-controle (KUMAR; WINGATE, 1985). É provável que os mecanismos envolvidos nessa hiper-reatividade motora estejam vinculados a relações entre o sistema nervoso entérico (SNE) e as fibras musculares lisas do tubo digestivo.

Levando-se em consideração o papel dos eventos psicossociais, observa-se a importância das experiências iniciais na vida, especialmente o reforço no comportamento do doente, perdas de qualquer natureza e abuso físico ou sexual (LEVY et al., 2006), como fatores predisponentes da SII. Com base em um modelo neurobiológico, percebe-se que o mau funcionamento do sistema motor emocional (representado por estruturas do sistema límbico) trará repercussão para os pacientes, destacando-se as seguintes: menos estímulos centrais protetores (antinocicepção), alteração da função do sistema nervoso autônomo e déficit funcional do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA).

Nos últimos anos, tem se procurado compreender de que forma fenômenos psíquicos, como o estresse, poderiam interferir nas funções fisiológicas do intestino grosso. Sabe-se, atualmente, que o estresse crônico pode ativar o eixo HHA, proporcionando a liberação de cortisol e, conseqüentemente, mediando o aumento da concentração de citocinas pró-inflamatórias (IL [interleucina]1, IL 2, IL 6 e fator de necrose tumoral [TNF] α). Como resultado, poderiam ocorrer alterações na motilidade, na permeabilidade epitelial, na secreção e na absorção em nível do cólon (O'MALLEY et al., 2011).

Por outro lado, várias substâncias têm sido relacionadas para explicar o fenômeno da hipersensibilidade visceral, sobretudo a serotonina (MAWE; COATES; MOSES, 2006). Numa situação de estresse, haveria, no SNC, liberação do CRH e, conseqüentemente, liberação de cortisol pela adrenal. Em seguida, ocorreria, paralelamente, no trato gastrintestinal, uma produção aumentada de serotonina através das células enterocromoafins (via sistema nervoso parassimpático). Esta, por meio de seus efeitos diretos sobre terminações nervosas entéricas (liberação de substância P) e nos receptores 5-HT₃ e 5-HT₄, promoveria alterações na motilidade intestinal e na sensibilidade visceral. Dessa forma, anormalidades no eixo hipotálamo-hipófise nos pacientes com SII levam a mudanças que geram alteração do hábito intestinal (diarreia/obstipação) e hiperalgesia visceral (JONES et al., 2006).

Nos últimos anos, fatores geneticamente determinados têm sido mais considerados com base no entendimento das alterações funcionais do sistema nervoso entérico e dos padrões de resposta cerebral aos estímulos nóxicos, na gênese multifatorial da síndrome do intestino irritável.

Sabe-se que a SII exibe um padrão de agregação familiar. Tal fato poderia ser conseqüência de determinantes genéticos ou de respostas a estímulos ambientais apreendidos no ambiente doméstico. Estudos de concordância entre gêmeos monozigóticos e dizigóticos tendem a mostrar um risco duas vezes maior para a ocorrência da síndrome entre gêmeos monozigóticos (KALANTAR et al., 2003). O risco é maior naqueles gêmeos monozigóticos que apresentam comorbidade relativa a outras síndromes hiperálgicas ou fadiga crônica, indicando a possibilidade da herança nos padrões neurológicos de resposta aos estímulos nóxicos.

Há também estudos genéticos que envolvem as citocinas. Uma tendência hereditária para uma subprodução de IL10 ou o polimorfismo do gene da IL 6 e do TNF α podem estar relacionados à SII (O'MALLEY et al., 2011). Outros estudos mencionam que variações no receptor Toll-like 9, IL 9 e caderina tipo 1 podem promover um impacto sobre a integridade da barreira epitelial do intestino, contribuindo para o aparecimento da SII, após quadro infeccioso entérico agudo, como fatores independentes (VILLANI et al., 2010).

Por sua vez, estudos clínicos publicados recentemente sugerem que um terço dos pacientes que apresentam gastroenterocolite aguda, associada a alguns fatores, como sexo feminino, idade (entre 19 e 29 anos), toxicidade bacteriana, doença de curso mais prolongado e história de eventos estressantes (psíquicos) durante o curso da infecção, podem desenvolver a SII. Nesse caso, ela passaria a ser denominada de SII pós-infecciosa (SII-PI) (MARSHALL et al., 2006). Os micro-organismos envolvidos na gênese da SII-PI seriam bactérias,

especialmente: *Campylobacter jejuni*, *Yersinia*, *Salmonella* e *Shigella*, além de agentes virais, tais como rotavírus e adenovírus (SPILLER; GARSEED, 2009; THABANE; MARSHALL, 2009).

Tem sido constatado que pacientes com SII-PI apresentam marcadores bioquímicos de inflamação crônica, diferentemente daqueles com SII sem história prévia de infecção. Estudos recentes demonstraram que indivíduos com SII-PI têm baixos níveis de citocinas anti-inflamatórias (IL 10 e fator de transformação do crescimento [TGF] $-\beta$) e aumento das concentrações séricas de IL 1 β e IL 6 (citocinas inflamatórias), evidenciando uma falha na regulação dos mediadores inflamatórios (DINAN et al., 2006; GWEE et al., 2003; VILLANI et al., 2010).

Os mecanismos que promovem a persistência da sintomatologia após a resolução da infecção intestinal ainda não são bem conhecidos. No entanto, foi observado que esses pacientes apresentavam aumento dos níveis de células mononucleares, linfócitos $-T$ e mastócitos na mucosa colônica (GWEE et al., 1999; SPILLER et al., 2000; WANG; FANG; PAN, 2004). Além disso, o grau da resposta imunológica estava relacionado à intensidade do episódio de gastroenterite, com o subsequente desenvolvimento da síndrome do intestino irritável (GWEE et al., 1999).

Os mastócitos, que promovem aumento da permeabilidade da mucosa intestinal, parecem exercer um papel relevante na gênese da SII-PI. Estímulos diversos, como citocinas, substâncias alérgicas e estresse, são suficientes para a ativação dos mastócitos. Em decorrência, ocorre a liberação parácrina de mediadores inflamatórios, como histamina, serotonina, leucotrienos, entre outros. A interação dessas substâncias com as terminações nervosas aferentes sensitivas presentes nas camadas colônicas poderia determinar alterações na fisiologia intestinal e, conseqüentemente, provocar aumento da sensibilidade visceral (HALVORSON; SCHIETT; RIDDLE, 2006).

Outro aspecto que se tem enfatizado recentemente é o da síndrome do supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SCBID). É identificada pela presença de população bacteriana no intestino delgado, superior a 10^5 - 10^6 unidades formadoras de colônias (ufc)/ml, observada com relativa frequência nos pacientes com SII-PI (PIMENTEL, 2008). Esse tipo de quebra da homeostase do controle da população bacteriana entérica ocorre geralmente devido aos seguintes fatores: distúrbios da motilidade do intestino delgado, alterações no metabolismo da serotonina e desregulação entre a produção de citocinas anti e pró-inflamatórias, determinada por fatores genéticos (SPIEGEL, 2011). Essas alterações

poderiam concorrer para uma maior produção de gases, bem como para alterações na motilidade entérica e na permeabilidade do epitélio intestinal.

2.2.1 Hipersensibilidade visceral

O aumento da sensibilidade visceral pode ser definido como diminuição do limiar da dor e desconforto abdominal. Geralmente, é evidenciado em situação experimental, por insuflação de balões com volumes variados dentro do reto ou do cólon, com o paciente referindo dor ou desconforto com volumes menores do que o grupo-controle (FRANCESCONI et al., 2008). Embora o processamento das dores visceral e somática seja semelhante, existe uma percepção maior de desconforto na primeira em relação à última (MAYER; NALIBOFF; CRAIG, 2006). O fenômeno doloroso de origem visceral é percebido de maneira aumentada e aberrante em pacientes com SII, quando a dor é referida no corpo.

A inervação sensorial dos órgãos do trato digestório é oriunda do nervo vago e de terminações nervosas aferentes primárias da medula espinhal, envolvendo os segmentos tóraco-lombar e lombossacro (AKBAR; WALTERS; GHOSH, 2009; CHRISTIANSON; DAVIS, 2010). Há três tipos de fibras aferentes: grandes mielinizadas, que contêm fibras $A\beta$ e que detectam estímulos inócuos; pequenas fibras $A\delta$ mielinizadas e fibras C amielínicas. As duas últimas transmitem estímulos nócicos (AKBAR; WALTERS; GHOSH, 2009).

As fibras C podem ser subdivididas em dois grupos, de acordo com os marcadores histológicos. Um contém substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), sendo regulada pelo fator de crescimento do nervo atuando sobre os receptores tirosinaquinase A (TrkA). O outro apresenta receptores purinérgicos $P2X_3$, dependentes do fator neurotrófico derivado de células da glia. Ambos os grupos respondem a vários tipos de estímulos nocivos, destacando-se os térmicos, os mecânicos e os químicos. De modo geral, expressam o receptor potencial transiente vaniloide 1 (TRPV1) (AKBAR; WALTERS; GHOSH, 2009; LEWIN; BARDE, 1996).

Quando ocorre sensibilização periférica, o limiar da ativação do nociceptor é diminuído e sua excitabilidade aumentada. A alteração da sinalização pode ser mediada através dos canais iônicos neuronais, desencadeada por processo inflamatório neurogênico, envolvendo a liberação de mediadores aferentes sensoriais, de lesão do nervo, de mecanismos imunológicos ou por recrutamento de nociceptores silenciosos, que são ativados após a ocorrência de dano celular (CERVERO; JANIG, 1992; MAYER; GEBHART, 1994). O

processo inflamatório pode sensibilizar esses nociceptores, modificando e alterando a expressão de seus diversos canais (AKBAR; WALTERS; GHOSH, 2009).

Para melhor compreensão desse processo, é necessário entender como a informação sensitiva é processada, do ponto de vista fisiológico. Através de dois sistemas (vagal-sacral e espinal), estímulos aferentes sensoriais são transmitidos ao sistema nervoso central (SNC). O primeiro conduz informações predominantemente sensitivas não dolorosas, enquanto o segundo conduz informações predominantemente nociceptivas. Ambas as vias transmitem também informações eferentes secretório-motoras (FRANCESCONI et al., 2008).

O estímulo nociceptivo periférico, que pode ser de natureza química ou mecânica, estimulará neurônios aferentes que se dirigem ao corno dorsal da medula (primeiro neurônio). Na medula, dendritos neuronais se ramificam em vários níveis, terminando em mais de um nível medular. Fazem sinapses com um segundo neurônio, que levará informação sensitiva a porções mais altas do SNC, através dos feixes nervosos (tratos espinotalômico, espinorreticular e o espinomesencefálico) (FRANCESCONI et al., 2008).

O tronco cerebral e o tálamo são estruturas que funcionam como distribuidoras das informações para o cérebro, fazendo-as chegar a áreas de percepção dolorosa víscero-sensoriais e a áreas que conferem um componente afetivo ao estímulo. Áreas sensitivas do córtex estão relacionadas com a intensidade da dor. Centros límbicos oferecem o resultado final emocional da experiência dolorosa. Vários circuitos cerebrais participam simultaneamente do processamento dessas informações. Áreas no giro cingulado e o tálamo parecem ser fatores críticos para o processamento emocional da informação (JONES et al., 2006; MAYER; NALIBOFF; CRAIG, 2006).

Uma vez percebida a dor pelo SNC, um estímulo eferente é emitido e sinapses são realizadas no bulbo e na ponte. A liberação de substâncias serotoninérgicas ou opioides poderá ocorrer, permitindo que esse estímulo seja inibido ou ampliado no corno dorsal da medula. Para que exista o fenômeno da hipersensibilidade visceral, é provável que haja alterações de função nos diferentes níveis de processamento da informação sensitiva, tanto no SNE quanto na medula ou nos centros mais altos do SNC (FRANCESCONI et al., 2008).

A expressão “eixo cérebro-intestino” (*gut-brain axis*) foi criada para descrever essa inter-relação direta entre o SNC e o tubo digestivo. Podem interferir no funcionamento do aparelho digestivo eventos importantes que têm origem no SNC, por meio da percepção pelos órgãos dos sentidos e pelas emoções. Também doenças intestinais podem provocar reações relevantes no SNC. Por exemplo: o paciente ficar deprimido por ser portador, em determinado momento, de uma doença intestinal aguda como infecção intestinal (JONES et al., 2006).

Nas duas últimas décadas, tem sido bastante discutida a participação dos canais de cálcio e de sódio na fisiopatologia da SII. Os canais de cálcio dependentes de voltagem (Ca_v) são considerados a principal via de entrada de Ca^{2+} do meio extracelular para o citosol de células eletricamente excitáveis (CRIBBS, 2006; PEREZ-REYES, 2003). Eles consistem em um grande complexo multimérico composto por uma subunidade α_1 formadora do poro e outras subunidades menores (β , α_2 , δ e γ).

A subunidade α_1 apresenta quatro domínios (I-IV) homólogos, contendo cada um seis segmentos em α -hélice transmembranares (S1 a S6). Cada domínio possui um sensor de voltagem localizado no segmento S4 que contém resíduos de aminoácidos carregados positivamente. Alças que entram para a região transmembranar, entre os segmentos S5 e S6, contêm quatro resíduos de aminoácidos Glu-Glu-Glu-Glu (EEEE), formando o filtro de seletividade iônica, na parte extracelular do poro (SONKUSARE et al., 2006; YU; CATTERALL, 2004).

Dez genes humanos codificam a subunidade α_1 do Ca_v (subunidade formadora do poro), agrupando-se em três subfamílias distintas: canais Ca_v1 (1.1 – 1.4), que conduzem correntes tipo-L; canais Ca_v2 (2.1 – 2.3), que conduzem correntes tipo-N, P/Q e R; canais Ca_v3 (3.1 – 3.3), que conduzem corrente tipo-T (CRIBBS, 2006; YU; CATTERALL, 2004). Um número de condutâncias iônicas contribui para o disparo neuronal, incluindo canais de cálcio dependentes de voltagem que geram potenciais de ação e influenciam na excitabilidade neuronal.

Em um recente estudo, demonstrou-se que o bloqueio farmacológico ou genético do $Ca_v3.2$ impediu o desenvolvimento da hipersensibilidade colônica em ratos, em um modelo de SII. De forma concomitante, os autores observaram que o aumento da densidade da corrente dos canais de cálcio tipo-T, em nociceptores viscerais, coincidiu com o desenvolvimento da hipersensibilidade colônica (MARGER et al., 2011).

Já em outro estudo, observou-se que as expressões aumentadas da subunidade α_1c dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem de longa duração tipo-L (BOLTON et al., 1999; LIU et al., 2001), nas células do músculo liso circular do cólon, foram observadas em modelo de ratos com SII pós-infecciosa (CHOUDHURY; SHI; SARNA, 2009). Em ratos nocaute para α_1c dos canais de Ca^{2+} tipo-L, a amplitude das contrações espontâneas do cólon é reduzida, sem, no entanto, alterar a frequência. Essas evidências comprovam que os canais de cálcio tipo-L têm um papel decisivo na amplitude de contração do intestino (WEGENER et al., 2006).

Os canais de sódio dependentes de voltagem (Na_V) são membros da superfamília de canais iônicos. Apresentam dez moléculas funcionais localizadas no sistema nervoso central e periférico, contendo propriedades funcionais relativamente semelhantes (WOOD, 2004). São compostos de uma subunidade alfa (α) na formação da região de poro e pelo menos uma subunidade beta (β) auxiliar. As subunidades β são multifuncionais: além de modular a comporta do canal, regulam seu nível de expressão e o modo como as moléculas de adesão celular interagem com a matriz extracelular e o citoesqueleto. A família da subunidade α formadora da região de poros tem nove tipos conhecidos, denominados $\text{Na}_V1.1$ a $\text{Na}_V1.9$ (FEIN, 2011).

Em estudo com pacientes portadores da síndrome do intestino irritável, para evidenciar o papel dos canais de sódio na sensação de dor, foi observado que a administração intrarretal de lidocaína reduzia tanto a sensibilidade retal quanto a dor abdominal (VERNE; SENI; PRICE, 2005). Já em estudos de imuno-histoquímica, após biópsias de pacientes com hipersensibilidade retal, verificou-se que fibras nervosas imunorreativas ao canal de sódio ($\text{Na}_V1.7$) aumentaram significativamente nesse grupo de pacientes quando comparados aos grupos-controle, evidenciando a possibilidade da participação desses canais na fisiopatologia da doença (YIANGOU et al., 2007).

2.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é estabelecido levando em consideração os critérios do Consenso de Roma III (DROSSMAN, 2006), que são os seguintes: desconforto ou dor abdominal, pelo menos três dias por mês nos últimos três meses, com início, pelo menos, há seis meses, associado aos seguintes fatores: a) alívio com as evacuações; b) início associado com mudança na frequência das evacuações; c) início associado com mudança na forma ou aparência das fezes.

Reforçam o diagnóstico as seguintes ocorrências: frequência alterada das evacuações (mais de três vezes por dia ou menos de três vezes por semana); anormalidade na passagem das fezes (esforço, urgência ou sensação de evacuação incompleta); eliminação de muco; meteorismo ou sensação de distensão abdominal. Ainda de acordo com o Consenso de Roma III e segundo as características das fezes do paciente, a síndrome do intestino irritável pode ser classificada conforme o quadro 1:

Quadro 1: Classificação da SII.

SII com diarreia (SII-D): fezes moles em mais de 25% das defecações e fezes duras em menos de 25% das defecações.
SII com constipação (SII-C): fezes duras em mais de 25% das defecações e fezes moles em menos de 25% das defecações.
SII com hábitos intestinais mistos ou padrões cíclicos (SII-M): fezes duras ou moles em mais de 25% das defecações.

Entretanto, deve-se frisar que os pacientes podem passar de um subgrupo para o outro. Em alguns casos, ocorre interpretação equivocada dos sintomas de diarreia e constipação.

Para o estabelecimento do diagnóstico da SII, deve-se observar a exclusão dos sinais de alarme, a saber: início dos sintomas em pacientes com mais de cinquenta anos de idade; histórico pessoal de câncer de cólon; histórico familiar de câncer de cólon ou ovário; doença inflamatória intestinal ou doença celíaca; perda injustificada de peso; febre e perdas sanguíneas com as fezes; ocorrências severas de obstipação ou diarreia; sintomas noturnos; progressão ou piora dos sintomas sem períodos de remissão (FRANCESCONI et al., 2008).

Ao exame físico, não se observam alterações significativas, com exceção de, em alguns casos, abaulamento difuso decorrente de acúmulo de gases. Isso é confirmado pelo aumento do timpanismo à percussão e dor à palpação em topografia colônica, sobretudo do descendente e sigmoide. Quando aplicado devidamente o critério clínico, na ausência de sinais de alarme, ele tem valor preditivo de 99%, com sensibilidade em torno de 65%, para se distinguir de doenças orgânicas (VANNER et al., 1999). Apesar dessa evidência, o diagnóstico de SII necessita, algumas vezes, da realização de exames complementares, para a exclusão de doenças que apresentam perfil clínico semelhante.

Os exames solicitados para afastar outras doenças gastrointestinais, geralmente, são: hemograma, PCR (proteína C reativa), velocidade de hemossedimentação, TSH (hormônio estimulante da tireoide), teste de tolerância à lactose, parasitológico das fezes e pesquisa de sangue oculto nas fezes. Em algumas situações, há necessidade da solicitação de anticorpos antiendomísio e antitransglutaminase tecidual para descartar doença celíaca. Em casos de pacientes cujos sintomas ocorrem depois de cinquenta anos, há indicação para realização de colonoscopia, sobretudo para exclusão de câncer colorretal.

O teste respiratório utilizando como substrato a lactulose, é o mais empregado para o diagnóstico do supercrescimento bacteriano do intestino delgado. Tem como finalidade

quantificar no ar expirado a concentração de H₂, produzido a partir do metabolismo das bactérias da flora intestinal. Apresenta uma boa sensibilidade e especificidade (SPIEGEL, 2011).

O diagnóstico diferencial deve ser estabelecido com as doenças cujos sintomas podem simular os da SII, tais como: doença inflamatória intestinal, câncer de cólon, má-absorção intestinal, doença celíaca, intolerância à lactose, disfunção tireoidiana, tumores neuroendócrinos gastroentéricos, infecções bacterianas intestinais de curso prolongado e parasitoses.

2.4 TRATAMENTO

2.4.1 Orientações gerais

O tratamento da SII é alicerçado na relação médico-paciente, em orientação dietética, na mudança do estilo de vida e no uso de fármacos. Em muitas ocasiões, há necessidade de uma abordagem multidisciplinar do paciente, com a participação de psicólogos e/ou psiquiatras. A relação médico-paciente deve ser aprimorada, criando confiança por parte do paciente, para que sejam atingidos os objetivos da terapêutica empregada (DHALIWAL, HUNT, 2004).

A primeira obrigação do médico é tentar, dentro da capacidade de compreensão do doente e de seus conhecimentos sobre a doença, ajudá-lo a entender sua disfunção. O médico deve explicar que o mesmo, não corre riscos diferentes de outros indivíduos da mesma faixa etária para doenças malignas. Todavia, deve esclarecer que os seus sintomas, ainda que possam evoluir para o desaparecimento completo, podem retornar, dependendo de fatores desencadeantes imprevisíveis e, por vezes, incontroláveis.

É frequente perceber que os pacientes com SII demonstram grande apego ao trabalho, à escola ou às tarefas domésticas, com tempo reduzido para o lazer e a prática de atividade física. Portanto, constitui-se de grande relevância a orientação para as mudanças em seu estilo de vida, de acordo com as disponibilidades de horário, para incluir ou ampliar momentos que possam proporcionar prazer, sem prejuízo de seus compromissos habituais (WHITEHEAD et al., 1990).

Em relação à dieta, é amplamente reconhecido que os portadores da síndrome apresentam intolerância alimentar (FRANCIS, WHORWELL, 1994). Os principais grupos de

alimentos mencionados são: os que contêm lactose, sorbitol e frutose; as gorduras; os que aumentam a produção de gases intestinais, como couve, feijão, repolho, lentilha, maçã e uva; os possíveis exacerbadores de gases intestinais (álcool, cafeína, fumo, chocolate, tomate, menta, carboidratos, bebidas gasosas e goma de mascar).

Segundo o Consenso de Roma III, os pacientes devem evitar dietas nutricionalmente escassas. Devem também fazer refeições em intervalos regulares e sem pressa. Em relação ao consumo de fibras, recomenda-se a administração gradativa, até que se atinja a quantidade necessária para a normalização do hábito intestinal. Tal recomendação tende a evitar efeitos colaterais, tais como distensão intestinal por excesso de gases, cólicas, náuseas, entre outros efeitos produzidos por sua introdução rápida (THOMPSON, 1999).

2.4.2 Tratamento farmacológico

O tratamento através de uso de fármacos na SII é indicado apenas para as fases sintomáticas da doença (CAMILLERI; HEADING; THOMPSON, 2002). Podem ser administrados os seguintes:

a) Laxativos

Os laxativos que aumentam o volume do bolo fecal são utilizados em ambos os formatos da SII, em associação com drogas indicadas para a motilidade intestinal. Na diarreia, agregam as fezes, criando melhor consistência e reduzindo a frequência e a sensação de urgência das evacuações. Na constipação, produzem maior volume a ser evacuado, contribuindo para um estímulo melhor para o reto em seu mecanismo de esvaziamento. Devem ser usados com moderação, pois o excesso de fibras pode causar exacerbação da dor, distensão e empachamento abdominais, assim como aumento da flatulência (LESBROS-PANTOFLICKOVA, et al., 2004).

b) trimebutina

A trimebutina atua como agonista de receptores opioides μ (mú), κ (kappa) e δ (sigma). Induz o aparecimento de complexos motores migratórios (aumentando a atividade motora do cólon) e diminui a sensibilidade retal. Não há referências sobre qualquer efeito em

nível central, mas apenas sobre neurônios sensoriais periféricos, reduzindo a nocicepção, com uma atividade anestésica local (DROSSMAN et al., 1999). Além disso, controla o aumento da atividade motora pós-prandial observada nesses doentes, acelerando o trânsito lento do cólon em pacientes com constipação intestinal (POYNARD; REGIMBEAU; BENHAMOU, 2001). Pode, ainda, promover a liberação de neuropeptídeos intestinais, como a motilina, o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), glucagon e gastrina (SCHANG; DEVROEDE; PILOTE, 1993). A dose média para obtenção do efeito terapêutico é de 600 mg diários, tomados em três doses orais de 200 mg.

c) loperamida

A loperamida tem múltiplas ações: redução da motilidade intestinal, aumento da absorção de água, de íons e do tônus esfíncteriano anal de repouso. Por isso se constitui numa boa opção terapêutica num curto prazo de tempo, para os pacientes com diarreia (SUN; READ; VERLINDEN, 1997).

d) cloridrato de mebeverina

É um agente antiespasmódico musculotrópico usado para o tratamento da dor abdominal e da alternância do hábito intestinal relacionados à SII. A mebeverina não atua pelo sistema nervoso autônomo (SNA) e não apresenta os efeitos colaterais dos anticolinérgicos em doses terapêuticas (POYNARD; REGIMBEAU; BENHAMOU, 2001). Pode ser usada em pacientes portadores da SII com hipertrofia prostática, retenção urinária ou glaucoma. Em casos raros, os efeitos adversos observados foram reações de hipersensibilidade, angioedema e exantema (GERSON; GERSON, 2003). A dose média recomendada é de 400 mg diários divididos em duas doses orais de 200 mg.

e) brometo de pinavério

Esse fármaco atua por meio da inibição do influxo de íons de cálcio durante a despolarização da membrana do músculo liso gastrointestinal, bloqueando a entrada de cálcio nas células do músculo liso (POYNARD; REGIMBEAU; BENHAMOU, 2001). Após sua administração oral, difunde-se através da mucosa gastrointestinal para a camada interna do músculo liso. Sua absorção é mínima, visto que apenas 8% a 10% da dose oral chegam à

circulação. O pico da concentração plasmática é atingido entre trinta minutos e três horas, após a sua administração. A fração absorvida é eliminada, principalmente, pela excreção biliar (QUILICI, 2008). A dose média para obtenção do efeito terapêutico é de 200 mg diários, tomados em duas doses orais de 100 mg.

f) brometo de otilônio

É um sal de amônio quaternário, com propriedades espasmolíticas no trato gastrointestinal (SPINELLI, 2007). Tem afinidade com vários receptores muscarínicos e com os canais de cálcio. Seus principais mecanismos de ação são: inibição das contrações da musculatura lisa pelo bloqueio do disparo do gatilho do estímulo espástico; modificação do fluxo celular e extracelular do cálcio.

O mecanismo de absorção do brometo de otilônio (OB) é mínimo. Ensaio clínico concluíram que sua concentração plasmática, após ingestão oral, era indetectável. Já sua impregnação na mucosa colônica, apresentava pico entre quatro a oito horas após sua administração, permanecendo efetiva por vinte e quatro horas (QUILICI, 2008). Esses achados reforçam o conceito de que o brometo de otilônio atua de maneira local e seletiva no trato intestinal. Os mecanismos de ação propostos para o OB incluem ligação a receptores muscarínicos e a da taquicinina-neurocinina-2. Incluem também o bloqueio dos canais de cálcio tipo L, modulando a entrada de cálcio nas células musculares intestinais e, dessa forma, reduzindo a atividade contrátil da musculatura lisa entérica (SANTICIOLI et al., 1999; STREGE et al., 2004).

Estudo de metanálise (POYNARD; REGIMBEAU; BENHAMOU, 2001) evidenciou que os melhores resultados, com o uso desse fármaco, foram obtidos em relação à frequência e à intensidade da dor e distensão abdominais, sendo também eficaz para reduzir a diarreia nos pacientes com SII-D. Sua tolerabilidade e segurança foram excelentes, com ausência de efeitos colaterais sérios, sem apresentar interação com outras substâncias. A dose recomendada, para obtenção do efeito terapêutico, é de 80 a 120 mg diários.

Com exceção da loperamida, os demais fármacos atuam em três áreas: diminuem as contrações propulsivas do cólon e, conseqüentemente, a motilidade; inibem as contrações musculares segmentares da parede intestinal; promovem a redução da dor associada à SII (BUENO; FIORAMONTI, 2002; QUILICI et al., 2008).

g) *Antagonistas e agonistas dos receptores da serotonina*

Os recentes conhecimentos do papel das substâncias neurotransmissoras na fisiopatologia da SII trouxeram boas perspectivas para o desenvolvimento de novas drogas que agem diretamente nos mecanismos responsáveis pelos sintomas principais dessa afecção. A serotonina e seus receptores podem ser manipulados com medicamentos que estimulem ou inibam sua atividade. Os receptores 5-HT₃ e 5-HT₄ são, atualmente, entendidos como moduladores desse processo (GERSON; GERSON, 2003). Partindo desses conceitos, foram desenvolvidas drogas que atuam nos receptores 5-HT₃ e 5-HT₄.

No primeiro grupo (receptores 5-HT₃), o agente inicialmente desenvolvido foi o alosetron (CLEMENS; SAMSON; VANBERGER, 2002). Trata-se de uma molécula que inibe esses receptores, tendo, portanto, sua indicação de uso em pacientes com SII-D. Com isso diminui o número de evacuações e alivia a dor abdominal e a urgência para evacuar. Sua ação foi comprovada em pacientes do sexo feminino com SII-D (grau A de evidência). Nos Estados Unidos, essa droga é usada de maneira restrita e num programa de gerenciamento de risco. É que, após sua liberação para comercialização, foi responsabilizada por casos de obstrução intestinal e perfuração cólica isquêmica.

No segundo grupo (agonistas dos receptores 5-HT₄), está o agente tegaserode, que modula o reflexo peristáltico no sentido do deslocamento caudal do conteúdo colônico (LAYER et al., 2005). Ele participa de desencadeamento da onda peristáltica. É uma molécula pró-cinética que atua ao longo do tubo digestório. Estimula tanto o esvaziamento gástrico quanto o colônico (MUELLER-LISSNER; FUMAGALLI; BARDHAN, 2001). Existem evidências de que o tegaserode pode ter ação positiva na diminuição da sensibilidade cólica, com oconsequente alívio da dor e da distensão em pacientes com SII. Sua atuação foi comprovada em pacientes do sexo feminino com a forma constipada da SII, em estudos controlados e randomizados (LAYER et al., 2005).

Esse fármaco é contraindicado em pacientes com SII-D. Durante sua comercialização, os pacientes que usaram o tegaserode apresentaram mais risco de alterações cardíacas. Por isso, a *US Food and Drug administration (FDA)* proibiu sua venda nos Estados Unidos da América. No Brasil, o órgão regulador (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) manteve sua prescrição, porém, com restrições: uso em pacientes do sexo feminino com o subtipo constipação (SII-C), com idade inferior a cinquenta e cinco anos e sem risco para doenças cardíacas.

h) Drogas de ação central

O uso de antidepressivos nos distúrbios funcionais digestivos se fundamenta nos seguintes aspectos: têm ação analgésica, particularmente na dor neuropática; verifica-se a concomitância, muito frequente, entre portadores de distúrbios funcionais e sintomas psiquiátricos; aumentam a sensação de bem-estar global desse grupo de pacientes (HALPERT et al., 2005).

Em estudo de metanálise, foram administrados antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina e desipramina) nesses doentes, com boa resposta terapêutica. Suas propriedades anticolinérgicas podem até mesmo ser de utilidade no controle da dor visceral e na alteração da motricidade intestinal. No entanto, podem aumentar o tempo de trânsito enterocolônico, em razão de sua atividade colinérgica (JACKSON et al., 2000).

Sua ação antidepressiva propriamente dita não parece ser necessária para a melhora dos sintomas intestinais (HALPERT et al., 2005). Isto porque as doses empregadas desses agentes, na maioria dos casos, são mais baixas do que aquelas utilizadas usualmente no tratamento da depressão (p. ex., 10 a 50 mg de amitriptilina, 1 a 2 x ao dia). Recomenda-se o uso inicial por três a quatro semanas. Havendo uma boa resposta terapêutica, deve-se estender o tratamento por três a doze meses (PASSOS, 2006). O subgrupo diarreico (SII-D) parece ser o grande beneficiado com o tratamento por intermédio de tricíclicos (DROSSMAN, 2006). Os principais efeitos adversos anticolinérgicos observados, com o uso desses medicamentos, são: obstipação intestinal, retenção urinária e borramento da visão, além do desencadeamento de crise de glaucoma.

Nos quadros de ansiedade ou pânico, os medicamentos ansiolíticos do grupo dos benzodiazepínicos podem ser usados. Devem ser utilizados com cautela por sua ação depressiva no SNC e pela frequência em desencadear quadros de adição. Há ainda a possibilidade de disfunção cognitiva transitória e ações colaterais no trato digestivo (diminuição da pressão do esfíncter esofágico inferior e atraso do esvaziamento gástrico).

O alprazolam se constitui numa boa alternativa para pacientes com SII e quadro de pânico. As azapironas representam uma alternativa para os benzodiazepínicos, que têm como representante mais conhecido a buspirona. Não apresentam ação aditiva, potencializam a ação de antidepressivos e não induzem sonolência. No entanto, não possuem ação farmacológica contra o pânico (QUILICI, 2008).

i) SCBID

O tratamento da SCBID em pacientes com SII é feito com uso dos fármacos convencionais. Quando não há resposta terapêutica satisfatória, podem-se utilizar, de forma associada, antibióticos entre os quais as quinolonas (ciprofloxacino e levofloxacino), metronidazol, amoxicilina, ácido clavulânico, cloranfenicol e tetraciclina. Alguns autores sugerem, de forma alternativa, o uso de probióticos nessa circunstância. Esses fármacos podem contribuir para a normalização da flora intestinal, além de possuir ação moduladora sobre o sistema imunológico entérico (monócitos, macrófagos, células B, células T e células NK) (SANTOSA; FARNWORTH; JONES, 2006).

Os probióticos mais utilizados são as estirpes de bactérias produtoras de ácido láctico como *Lactobacillus* (bactérias anaeróbias facultativas e gram positivas, normalmente predominantes no intestino delgado) e *Bifidobacterium* (bactérias aeróbicas estritas ou anaeróbicas, gram positivas e presentes no cólon). A posologia recomendada varia de 4 a 5 bilhões de unidades formadoras de colônias (UFC)/cápsula ou sachê, 1 a 2 x ao dia, de apresentações individuais ou combinadas das supracitadas bactérias (PASSOS, 2006; THEOPHILO; GUIMARÃES, 2008).

2.4.3 Medicina complementar

2.4.3.1 Acupuntura

A acupuntura é uma prática médica chinesa bastante conhecida, com uma história de mais de dois mil e quinhentos anos (TAKAHASHI, 2006). Embora sua filosofia aparente seja misteriosa, seu emprego exhibe determinadas respostas no trato gastrointestinal, em termos de vias neuro-hormonais, opioides e serotoninérgicas, a saber: normalização da motilidade, inibição da produção ácida, efeito antinociceptivo, através da ativação de vias autonômicas, redução da hipersensibilidade retal e alteração da função da 5-hidroxitriptamina (OUYANG; CHEN, 2004; SUNG, 2002; TAKAHASHI, 2006).

Diferentes *acupoints* podem ter efeito sobre SII-D, SII-C e dor abdominal (TAKAHASHI, 2006). No entanto, uma meta-análise de seis estudos randomizados observou que a acupuntura não foi efetiva na melhora do bem-estar geral dos pacientes, assim como dos

sintomas intestinais (constipação intestinal, diarreia e flatulência) (LIM et al., 2006). Curiosamente, outra publicação, sem grupo-controle, revelou que a acupuntura foi mais eficaz que o uso de ervas medicinais em pacientes com SII (LIAO, 2000). Tais controvérsias sugerem que determinados pacientes que respondem ao tratamento, através da acupuntura, têm sua fisiologia gastrointestinal restaurada por esse método terapêutico, mas esse benefício nem sempre é observado.

2.4.3.2 Tratamento psicológico

O tratamento psicológico, através de diversas técnicas (GONSALKORALE, WHORWELL, 2005; HYPHANTS et al., 2009; WHORWELL, 2009), pode ser útil para alguns pacientes. Há situações que sugerem quadros psicológicos potencialmente mais graves, exigindo necessidade de acompanhamento, não apenas do psicólogo, mas também do psiquiatra. Tais situações podem ser representadas pelas seguintes circunstâncias:

- O médico não tem sucesso no processo de orientação e apoio ao paciente. Por isso, torna-se necessária a avaliação de limitações cognitivas ou sociais que impeçam o paciente de compreender o processo de sua doença. Parte-se do pressuposto de que não existe uma relação contratransferencial negativa que esteja interferindo nesse processo.
- Sintomas psiquiátricos preocupantes, como depressão grave ou síndrome do pânico.
- História de abuso físico ou sexual que tenha deixado seqüela psicológica significativa.
- Pacientes com sintomas psicológicos significativos que prejudiquem intensamente suas atividades do dia a dia.
- O próprio paciente solicita seu encaminhamento, ao se dar conta da relevância dos eventos psicológicos de sua vida ou da forma como esses eventos participam em seu quadro clínico e interferem em sua qualidade de vida.

As modalidades de tratamento, no âmbito da psicologia, mais utilizadas são: terapia cognitivo-comportamental, treinamento de relaxamento, psicoterapia dinâmica, hipnoterapia e psicoterapias combinadas (GONSALKORALE, WHORWELL, 2005; LACKNER et al., 2004).

2.4.3.3 Fitoterapia

O Consenso de Roma III (DROSSMAN, 2006) recomenda o uso de produtos fitoterápicos na abordagem dos distúrbios gastrointestinais funcionais (ADAM et al., 2006).

De uma forma geral, mais de 80% da população dos países em desenvolvimento usam ervas para problemas de saúde (CHANG; LU, 2009). O consumo de extratos medicinais a partir de folhas e raízes é bem amplo na China e na Índia, sendo adotado também em países europeus (GUO, CANTER, ERNST, 2007).

A combinação de várias ervas para alcançar um efeito terapêutico desejável é uma prática comum em tradicionais sistemas de saúde no Oriente. Parte-se do pressuposto de que tais combinações podem oferecer eficácia superior ao uso isolado de determinada erva, podendo ocorrer diminuição dos efeitos colaterais (LU et al., 1999). O uso de ervas medicinais no tratamento da SII tem se mostrado bastante seguro (CHANG; LU, 2009; SHEN; NAHAS, 2009). As mais indicadas são as seguintes:

a) *Mentha piperita*

A menta, popularmente denominada hortelã, é um fitoterápico muito utilizado na medicina. O óleo essencial extraído de suas folhas apresenta diversos produtos, sendo o principal o mentol (hortelã) (GARCIA, 2000). O óleo de menta é usado no tratamento da SII, por sua ação antiespasmódica entérica. Ele promove o relaxamento da musculatura longitudinal do intestino delgado, por meio do bloqueio dos estímulos excitantes dos íons de cálcio (SCHULZ; HANSEL; TYLER, 2002). A *Mentha pipetira* é absorvida rapidamente e eliminada pela bile. Sua meia-vida de eliminação plasmática é de duas a quatro horas, sendo administrada por via oral. A dose recomendada é de 200 mg três vezes ao dia. É contraindicada quando há inflamação do trato gastrointestinal e da vesícula biliar, disfunção hepática, gravidez e amamentação (SCHULZ; HANSEL; TYLER, 2002).

A *Mentha piperita* tem sido muito pesquisada, já sendo comercializada há alguns anos no Brasil, sob o nome de Mentaliv[®]. Convém ressaltar os resultados de um estudo duplo cego com o placebo, em que o fármaco foi utilizado por quatro semanas (duas cápsulas, duas vezes ao dia), em cinquenta e sete pacientes com SII. Os sintomas avaliados foram dor ou desconforto abdominal, distensão do abdome, diarreia, obstipação, sensação de evacuação incompleta, dor ao evacuar e urgência evacuatória. Para a intensidade e a frequência de cada sintoma, foi estabelecido um escore de 0 a 4. Ao final de quatro semanas, 75% dos pacientes do grupo que usou o óleo da *Mentha piperita* apresentaram uma redução superior a 50% do escore basal da totalidade dos sintomas, comparado a 38% do grupo- placebo (P<0.009) (CAPPELLO et al., 2007).

b) *Tong xie yao fang*

Tong xie yao fang (TXYF) é uma das fórmulas comumente utilizada pela tradicional medicina chinesa, composta por quatro ervas: *Atractylodes macrocephala*, *Paeonia lactiflora*, *Citrus sinensis* e *Ledebouriella divaricata*. Um estudo foi realizado para avaliar a eficácia dessa formulação com Myarisan (composto probiótico) no tratamento da SII-D. Nenhuma diferença significativa entre os dois grupos foi observada. Registrou-se, no estudo, uma redução da atividade dos mastócitos no grupo TXYF, após o tratamento. Isso sugere que a ação dessa formulação dar-se-ia através do ajuste dessas células, tendo como consequência a diminuição da hipersensibilidade visceral (PAN et al., 2009). Uma meta-análise de diferentes variações dessa composição inclui doze estudos chineses em pacientes com SII. Os autores verificaram que a TXYF foi mais efetiva que o placebo, observando-se, porém, que os ensaios foram heterogêneos e de baixa qualidade (SHEN; NAHAS, 2009).

c) *Padma lax*

Padma lax é uma fórmula à base de ervas do Tibet (*Aloe barbadensis*, *Ferox*, *Jateorhiza palmata*, *Marsdenia Condurango*, *Rhamnus frangula*, *Gentiana lutea*, *Inula helenium*, *Terminalia chebula*, *Piper longum*, *Rhamnus purshiana*, *Rheum palmatum*, *Strychnos nux-vomica* e *Zingiber officinalis*). Apresentou eficácia em pacientes com SII-C, em estudo envolvendo sessenta e um pacientes, após três meses de tratamento, com resposta satisfatória em 76% (vinte e cinco indivíduos) dos que utilizaram a referida fórmula, (melhora da dor abdominal, na constipação intestinal, na flatulência e na distensão abdominal) versus 31% (oito pacientes) daqueles que receberam placebo (SALLON et al., 2002).

STW 5 e STW 5-II

São duas fórmulas medicinais, contendo algumas ervas que atuam sobre o trato digestório: o STW 5, composto de *Iberis amara*, *Chelidonium majus*, *Silybum marianum*, *Melissa officinalis*, *Carum carvi*, *Glycyrrhiza glabra*, *Angelica sinensis*, *Matricaria recutita* e *Mentha piperita*; o STW 5-II, contendo em sua composição *Iberis amara*, *Melissa officinalis*, *Carum carvi*, *Glycyrrhiza glabra*, *Matricaria recutita* e *Mentha piperita*.

Em um estudo multicêntrico, duplo cego, duzentos e oito indivíduos com síndrome do intestino irritável foram selecionados para usarem compostos medicinais. Destes, cinquenta e um utilizaram o STW 5, cinquenta e dois o STW 5- II , cinquenta e três o extrato de *Iberis amara* e cinquenta e dois o placebo. O STW 5 e o STW 5-II foram significativamente melhores que o placebo, com $p = 0.0009$ e $p = 0.0005$, respectivamente, na redução da dor abdominal, ao final de quatro semanas de tratamento. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o *Iberis amara* e o placebo. Os autores concluíram que tanto o STW 5 quanto o STW 5-II foram efetivos no tratamento da sintomatologia dolorosa dessa enfermidade (MADISCH et al., 2004).

Diferentes mecanismos têm sido propostos para explicar a ação terapêutica do STW 5 na SII. Dentre eles, pode-se citar a atuação secretagoga direta sobre o epitélio intestinal e através da ativação dos neurônios entéricos (envolvendo os canais de cálcio dependentes de cloreto). *In vitro*, foi demonstrada a afinidade do STW 5 pelos receptores intestinais da serotonina (5-HT₃) e muscarínico (M₃) (RAHIMI; ABDOLLAHI, 2012).

3 *Panax ginseng* C.A. MEYER

3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

O *Panax ginseng*, uma das ervas chinesas mais conhecidas, é um arbusto de folhas verdes e frutos vermelhos. Sua raiz é retorcida, de aspecto fusiforme ou cilíndrico, com anexos secundários. Necessita de, aproximadamente, quatro a seis anos de cultivo até o seu amadurecimento (AURICCHIO et al., 2007; BRAGA et al., 2010). A denominação científica de seu gênero é de origem grega e significa *pan* (tudo) e *akos* (tratamento ou cura), portanto, cura para tudo. Seu epíteto específico é de origem chinesa e destaca uma de suas características físicas, que é o formato da raiz. Assim, *gin* (homem) e *seng* (essência), isto é, essência da terra em forma de homem (figura 1) (CHOI et al., 2008).

A análise taxonômica do gênero citado demonstra a existência de aproximadamente onze espécies, a maioria cultivada em de clima temperado e frio, que se desenvolvem no Hemisfério Norte, na Ásia oriental e na Rússia (WINSTON; MAIMES, 2007). Pode-se destacar também o *Panax quinquefolius* (encontrado no sul do Canadá e nos Estados Unidos), conhecido como ginseng americano; o *Panax japonicus* (cultivado no Japão), conhecido como ginseng japonês; o *Panax notoginseng* (cultivado na China), o *Panax pseudoginseng* (cultivado no Nepal e no Himalaia oriental) e o *Panax vietnamensis* (cultivado no Vietnã) (COLEMAN; HEBERT; REDDY, 2003; YUN, 2001; YUAN; DEY, 2001).

Há outras espécies de ginseng pertencentes a outros gêneros, pouco referidas nas publicações científicas, como o *Eleutherococcus senticosus* (ginseng siberiano), o *Pseudostellaria heterophylla* (Prince ginseng), o *Withania somnifera* (ginseng indiano) e o *Pfaffia paniculata* (ginseng brasileiro) (DAVYDOV; KRIKORIAN, 2000; RADAD et al., 2006). Essas espécies apresentam composição química relativamente semelhante. No entanto, na maioria das vezes, cada espécie exerce uma ação específica no corpo (RADAD et al., 2006; VUKSAN et al., 2000). O quadro 2 apresenta a classificação do gênero *Panax*.

Quadro 2: Classificação sistemática do gênero *Panax*.

Reino	<i>Plantae</i>
Divisão	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Ordem	<i>Apiales</i>
Família	<i>Araliaceae</i>
Subfamília	<i>Aralioideae</i>
Gênero	<i>Panax</i>
Principais espécies	<i>Panax notoginseng</i> (San Qi); <i>Panax bipinnatifidus</i> (Seem.); <i>Panax ginseng</i> (C.A. Meyer); <i>Panax japonicus</i> (C.A. Meyer) <i>Panax quinquefolium</i> (C.A. Meyer); <i>Panax vietnamensis</i> (Hae & Grushv); <i>Panax wangianum</i> (Sun); <i>Panax zingiberensis</i> (Wu&Feng.); <i>Panax pseudoginseng</i> (Wall); <i>Panax stipuleanatus</i> (Tsai & Feng.); <i>Panax trifolium</i> L.

Fonte: WINSTON; MAIMES, 2007.

O *Panax ginseng* possui duas formas. Uma delas é o ginseng vermelho, que é preparado no vapor, obtendo uma coloração vermelho-amarronzada. Esse modo de preparo parece prevenir a perda dos ingredientes ativos, e as raízes são então ressecadas. A outra forma é o ginseng branco, o qual cresce no decorrer de quatro a seis anos, passa por um processo de desidratação e permanece com conteúdo aquoso de 12% ou menos. É secado ao ar livre, no sol. Pode conter menos constituintes terapêuticos, perdidos durante a exposição solar, que fornece à raiz uma coloração branco-amarelada (WINSTON; MAIMES, 2007).

O produto comercial, disponibilizado em drogarias, é obtido por meio da secagem e pulverização das raízes, originando, ao final, um pó amarelo-claro com odor característico, levemente adocicado e amargo. É a partir do pó e do extrato seco das raízes, da haste e das folhas do ginseng que são feitas as cápsulas ou comprimidos utilizados comercialmente (AURICCHIO et al., 2007; BRAGA et al., 2010).

Tem como principais componentes ativos os ginsenosídeos ou saponinas triterpenoides do ginseng. Já foram identificados cerca de trinta e oito tipos de ginsenosídeos (CHOI et al., 2008;LEUNG et al., 2007;RHIM et al., 2002), sendo responsáveis diretos pelos efeitos farmacológicos da planta na modulação da angiogênese e nas propriedades adaptogênicas, além da ação sobre o sistema nervoso central. A concentração de cada ginsenosídeo varia de acordo com a espécie de *Panax*, com a época do ano ou o tempo que leva para ser colhido. Depende também da parte da planta que é utilizada e dos métodos de preservação ou extração empregados (COLEMAN; HEBERT; REDDY, 2003; LEUNG et al., 2007; REGE; THATTE; DHANUKAR, 1999; YUAN; DEY, 2001).

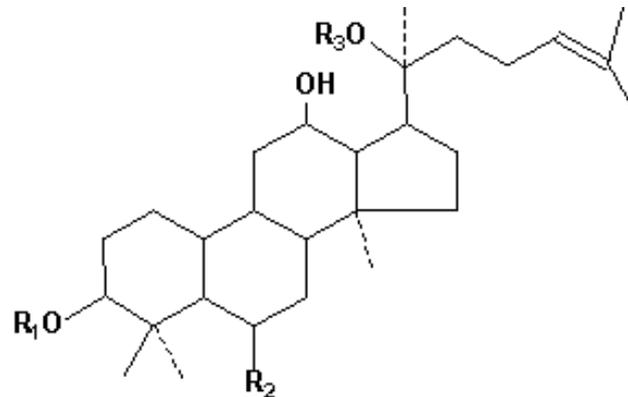
Os ginsenosídeos podem iniciar seus efeitos na membrana plasmática, por interagir em múltiplos receptores, atravessar livremente a membrana e produzir efeitos por atuação direta no núcleo. Entretanto, em muitos casos, os mecanismos de ação dos ginsenosídeos permanecem desconhecidos (ATTELE; WU; YUAN,1999). Têm estrutura química básica semelhante, que consiste em um núcleo esteroidal com dezessete átomos de carbono arranjados em quatro anéis (figura 2). As características biológicas de cada ginsenosídeo são atribuídas às diferenças no tipo, na posição e no número de moléculas de açúcar ligadas ao glicosídeo nos carbonos C-3 e C-6. De acordo com suas diferenças estruturais, eles podem ser classificados em três categorias: o grupo panaxadiol (Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Rg3, Rh2, Rs1), o grupo panaxatriol (Re, Rf, Rg1, Rg2, Rh1) e o grupo do ácido oleanólico (Ro) (RADAD et al., 2006).

Figura 1: Foto das raízes do *Panax ginseng* C.A.Meyer.



Fonte: <http://www.extract-powder.com>

Figura 2: Estrutura química básica dos ginsenosídeos.



Fonte: www.dq.fct.unl.pt

Diferentes atividades benéficas são atribuídas ao *Panax ginseng* como alternativa terapêutica para melhorar o desempenho físico, psicomotor e cognitivo. Aprimora-se, assim, a vitalidade, por meio de ação anti-inflamatória e antioxidante. Dentre os benefícios, destaca-se melhora no sistema cardiovascular, imunológico, endócrino, reprodutor e nervoso. Segundo relatos científicos, pode ocorrer redução no risco de certos tipos de cânceres em pessoas que o utilizam regularmente (RADAD et al., 2006; VOCES et al., 2004).

3.2 ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

Estudos experimentais têm sugerido a atuação de ginsenosídeos no sistema nervoso central, especialmente em doenças como a demência senil e a doença de Parkinson. Após rápida exposição de cultura de células neuronais corticais ao glutamato, um neuro-hormônio excitatório do sistema nervoso central, houve morte neuronal importante. Esse dano celular foi reduzido significativamente com um pré-tratamento com os ginsenosídeos Rb1 and Rg3, que inibiram a superprodução de óxido nítrico, seguida de neurotoxicidade. Em células tratadas com glutamato, esses ginsenosídeos inibiram a formação de malondialdeído e diminuíram o influxo de cálcio, representando um importante efeito neuroprotetor (KIM et al., 1998). Além disso, tem sido sugerido que o ginsenosídeo Rg3 inibe os receptores de glutamato (NMDA e não NMDA) que contribuem significativamente para ocorrência de muitas desordens neurológicas, particularmente isquemia cerebral, acidente vascular cerebral e convulsões (RADAD et al., 2006).

Foi demonstrado *in vitro*, nas células da medula espinhal, efeito neuroprotetor dos ginsenosídeos Rb1 e Rg1 (extraídos das raízes do ginseng). Essas saponinas triterpenoides foram capazes de preservar os neurônios espinhais da excitotoxicidade induzida pelo glutamato e pelo ácido caínico, bem como de proteger do estresse oxidativo induzido pelo H₂O₂, de modo dose-dependente (20-40 µM). Tais resultados corroboram a necessidade de mais pesquisas sobre seu uso terapêutico nas lesões medulares (LIAO;NEWMARK;ZHOU, 2002).

A ação farmacológica do *Panax ginseng* tem sido observada também no sistema imunológico, por realçar a fagocitose, a atividade das células *natural killer* e a síntese de interferon (KIEFER; PANTUSO, 2003). Por outro lado, foi evidenciado que o *Panax ginseng* transgênico inibiu a produção do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α), das interleucinas 6 e 8 e a expressão de cicloxigenase-2. Observou-se também que aboliu o nível de cálcio intracelular em estudos em mastócitos. Esses resultados sinalizam a possibilidade de novas formas de atuação farmacológica do *Panax ginseng* transgênico, inclusive com potencial de ser utilizado na terapia de algumas doenças inflamatórias (KIM et al., 2007).

Em relação ao sistema locomotor, a administração, por longo prazo, de ginseng foi capaz de proteger o músculo de ratos do estresse oxidativo induzido (independentemente do tipo de fibra). Porém, o mecanismo da atividade antioxidante do extrato de ginseng ainda é incerto, podendo estar relacionado aos ginsenosídeos e outros constituintes (VOCES et al., 2004). Existem divergências, nas bases científicas, quanto ao uso desse fitoterápico durante a gestação em ratos. Algumas pesquisas apontam a presença de atividades teratogênicas, enquanto outras indicam a ausência de anormalidades desde a fase inicial até o nascimento. A discrepância nos resultados obtidos pode estar relacionada com as diferenças de dosagem empregada no período de tratamento pré-gestacional ou gestacional (KUNTZE et al., 2012).

3.3 ESTUDOS CLÍNICOS

Estudos realizados *in vivo* têm mostrado efeitos benéficos do *Panax ginseng* em uma grande variedade de condições patológicas, como: diabetes mellitus (SUZUKI; HIKINO, 1989), doenças cardiovasculares (BUETTNER et al., 2006) e neoplasias (PANWAR et al., 2005). Essa erva foi utilizada inicialmente como um tônico corporal e para restabelecer a homeostase. Entretanto, mesmo com relato de melhora do desempenho psicomotor em voluntários sadios (D'ANGELO et al., 1986), tais resultados mostraram-se discrepantes em outros estudos (COLEMAN; HEBERT; REDDY, 2003; KIEFER; PANTUSO, 2003).

Em pesquisas clínicas, o ginseng proporcionou a melhora de alguns sintomas do climatério, como a fadiga, a insônia e a depressão, em mulheres na pós-menopausa (TODE et al., 1999). Ação profícua também tem sido demonstrada no sistema imune (KANEKO; NAKANISHI, 2004), no controle da hipertensão arterial e na função cardiovascular (ZHOU et al., 2004), bem como no tratamento do diabetes mellitus (SUZUKI; HIKINO, 1989). Além disso, o *Panax ginseng* proporcionou melhora da qualidade de vida em pacientes com insuficiência renal crônica, após quatro semanas de tratamento, embora tal melhora tenha sido reduzida ao final de oito semanas (ELLIS; REDDY, 2002). Em revisão sobre esse benefício, investigadores concluíram que, embora a maioria dos estudos não tenha evidenciado avanço dos escores finais associados ao uso do ginseng, a possibilidade de que a melhora de alguns parâmetros da qualidade de vida tenha relação com seu uso não pode ser descartada (COLEMAN; HEBERT; REDDY, 2003)

A utilização do ginseng demonstrou efeito benéfico no tratamento da infecção pelo vírus herpes simples tipo II, no resfriado comum, em lesões gástricas induzidas por etanol e nas úlceras gástricas decorrentes do uso de aspirina (KANEKO; NAKANISHI, 2004). Existem também relatos de redução da ocorrência de infecções virais respiratórias nos idosos, quando confrontado ao grupo placebo (McELHANEY et al., 2004).

Estudos clínicos duplo-cegos com esse fitoterápico evidenciaram melhora da expectativa de vida em pacientes com câncer gástrico avançado, por ocasião da quimioterapia pós-operatória (SUH et al., 2002), e como opção terapêutica na disfunção erétil (HONG et al., 2002). Em relação às alterações psicológicas, a literatura apresentou resultados controversos (KIEFER; PANTUSO, 2003). Apesar disso, foi demonstrado bom resultado, apresentando menor número de reações adversas quando comparado a outros medicamentos, durante o tratamento agudo de pacientes com transtorno de ansiedade (BRAGA, 2011).

3.4 *Panax ginseng* E NOCICEPÇÃO

Diversas pesquisas têm apontado efeitos antinociceptivos do extrato de ginseng em estudos *in vitro* e *in vivo*. Os canais de sódio dependentes de voltagem em neurônios sensoriais primários, juntamente com os canais de cálcio, apresentam uma importante função na percepção dolorosa. Foi observada a ação de um componente poliacetilênico isolado do ginseng (9R, 10S-epoxiheptadecano-4,6-diyn-3-1) sobre os canais de sódio sensíveis e resistentes à tetrodotoxina. Nessa pesquisa, avaliou-se a atuação do componente poliacetilênico sobre os canais de sódio (Na⁺) em neurônios dos gânglios da raiz dorsal

medular. Constatou-se que o epoxiheptadecano-4,6-diyn-3-1 inibiu as correntes de Na^+ de modo concentração-dependente, acelerou a inativação das correntes de Na^+ e produziu hiperpolarização nos canais em estado inativado. Segundo os pesquisadores, um derivado poliacetilênico originado do ginseng, por inibir correntes de Na^+ em neurônios sensoriais primários, pode contribuir para o efeito analgésico do ginseng (CHOI et al., 2003).

Pesquisas aplicando a técnica de *patch-clamp* nas configurações *whole-cell* e *inside-out* evidenciaram que as saponinas triterpenoides, ao serem aplicadas na dose de 100 $\mu\text{g/ml}$ simultaneamente com capsaicina (1 $\mu\text{g/ml}$), bloquearam pontualmente os canais de cálcio ativados pela capsaicina, resultando em redução das correntes desses íons em neurônios sensoriais de ratos (HAHN et al., 2000).

Ensaio experimental empregando a técnica de *patch-clamp* observou que a aplicação do extrato total de ginseng suprimiu as correntes de cálcio de forma dose-dependente. O uso experimental de bloqueadores seletivos dos canais de cálcio revelou que as saponinas triterpenoides podem modular as correntes nos canais de cálcio tipo L-, N-, e P-, sugerindo que parte da base farmacológica da antinocicepção do ginseng, em particular do ginsenosídeo Rg3, compreende a modulação dos canais de cálcio nos neurônios da região dorsal da medula espinhal (RHIM et al., 2002).

Em estudos *in vivo*, foram analisadas a repercussão da administração do extrato de ginseng na nocicepção e a temperatura colônica de ratos *Sprague-Dawley*. Analisou-se também o possível envolvimento de receptores opioides e suas atividades farmacológicas. Após administração intraperitoneal do extrato de ginseng nas doses de 25 mg, 50 mg, 100 mg e 200 mg/kg, em monoterapia ou associada à morfina (8 mg/kg), o ginseng demonstrou indução de analgesia e hipotermia quando utilizado em altas doses (100 e 200 mg/kg), através de um mecanismo não opioide, uma vez que tais efeitos não foram antagonizados pela naloxona (RAMARAO; BHARGAVA, 1990).

Já que o ginseng foi capaz de induzir analgesia, sua interação com a morfina foi investigada. Os resultados mostraram que, quando o extrato foi utilizado em conjunto com a morfina, os efeitos farmacológicos proporcionados pela morfina em rato, como analgesia e hipotermia na dose de 8 mg/kg, e catalepsia na dose de 50 mg/kg, foram antagonizados pelo ginseng através, apenas, de doses intermediárias (25 mg a 50 mg/kg) (RAMARAO; BHARGAVA, 1990).

O ginsenosídeo Rf, assim como os analgésicos opioides, inibiu canais de cálcio em neurônios sensoriais primários, utilizando-se um receptor acoplado à proteína G não

identificado, diferente dos receptores alfa-2-adrenérgico, do ácido gama-amino-butírico tipo B muscarínicos ou opioides (NAH; MCCLESKEY, 1994).

Com o conhecimento de que o bloqueio dos canais de cálcio em neurônios sensoriais colabora para a antinocicepção pelos opioides, alguns autores testaram as ações analgésicas do ginsenosídeo Rf em modelos experimentais de dor aguda e dor crônica. Os ginsenosídeos apresentaram ação antinociceptiva dose-dependente nos modelos para avaliar dor crônica. Esse resultado foi acompanhado pela inibição dos canais de cálcio nos grandes nociceptores. De forma complementar, os autores constataram efeito antinociceptivo com o uso do extrato bruto do ginseng, preconizando que o Rf não era o único componente eficaz do extrato com participação na antinocicepção (MOGIL et al., 1998).

A ação dos ginsenosídeos na reação dolorosa induzida pela atividade da substância P, quando utilizada por via intratecal, também foi investigada nos camundongos. A inibição das respostas dolorosas induzidas pela substância P (arranhar, morder ou lamber a parte distal da pata) foi alcançada, tanto no pré-tratamento quanto na co-administração de ginsenosídeos por essa via de modo dose-dependente. Nessa avaliação, observou-se que os ginsenosídeos apresentaram atividade antinociceptiva no teste da formalina e que tal efeito deveu-se ao bloqueio da informação nociceptiva pós-sináptica da substância P em nível espinal (YOON et al., 1998). Outros investigadores alcançaram resultado semelhante com os ginsenosídeos Rb2, Rc, Rd, or R2, administrados por via supraespinal, e Rb1, Rb2, Rd ou Rf aplicados na medula (CHOI et al., 2003).

Um grupo de pesquisadores procurou demonstrar a ação central dos ginsenosídeos, após inibição da dor provocada, experimentalmente, por injeção de capsaicina na pata traseira de animal. Observou-se que o ginseng foi capaz de inibir a dor de modo dose-dependente, apenas quando administrada pela via intratecal ou intracerebro-ventricular. O mesmo não ocorreu quando o fitoterápico foi aplicado por via subcutânea na superfície plantar, previamente à injeção da capsaicina (NAH et al., 2000).

De maneira semelhante, em outro estudo realizado com os ginsenosídeos Rc, Rd e Re, em modelos de dor crônica, com respostas significativas relacionadas ao estímulo nocivo de natureza química, o pré-tratamento com naloxona não bloqueou o efeito antinociceptivo da administração intratecal dos ginsenosídeos. Esse resultado sugere que os ginsenosídeos provocaram efeitos antinociceptivos centrais, em nível espinal ou supraespinal, mas não nos nociceptores periféricos. Ademais, constatou-se que suas ações não foram mediadas pelos receptores opioides (NAH et al., 2000; SHIN et al., 1999).

Em outro estudo experimental, observou-se que as saponinas triterpenoides Rb1, Rb2, Rc, Rd e Rg1 foram capazes de promover o bloqueio da antinocicepção produzida por um agonista kappa-opiídeo (U50,488H) quando utilizadas na medula e na região supraespinal de camundongos. Resultado idêntico foi alcançado pelos ginsenosídeos Rb2 e Re, quando administrados na região supraespinal (SUH et al., 2000).

A ingerência do ginsenosídeo Rf na ação analgésica produzida pelo U50,488H foi relatada, utilizando-se o teste de *tail-flick* em camundongos. A administração intraperitoneal de 40 mg/kg do agonista produziu analgesia. A inibição da tolerância à analgesia do agonista pelo Rf não foi alterada pelo flumazenil (0.1 mg/kg), um antagonista de receptor benzodiazepínico, nem pela picrotoxina (1 mg/kg), um bloqueador de canal de cloreto no receptor GABA-A. Esses resultados demonstraram que o ginsenosídeo Rf potencializou a analgesia induzida pelo U-50, 488H e inibiu a tolerância à sua analgesia, propondo que a ação do Rf sobre o U-50,488H, nos camundongos, envolve receptores benzodiazepínicos e canais de cloretos dos receptores GABA-A. Esse mecanismo de ação deve ocorrer por uma via não opioide, não sensível aos canais de cálcio sensíveis à diidropiridina e não GABAérgica (NEMMANI; RAMARAO, 2002; 2003).

Embasando as informações anteriores, em pesquisa com indivíduos portadores de fibromialgia, observou-se que o extrato da raiz de ginseng efetivamente promoveu uma melhora na dor, na fadiga e na qualidade do sono em relação aos dados iniciais dos pacientes avaliados. Porém, mostrou-se menos eficaz que a amitriptilina na melhora da ansiedade desses pacientes, embora tenha efetivamente reduzido o número de pontos dolorosos e melhorado a qualidade de vida em comparação aos valores basais (BRAZ et al., 2013).

Geralmente, o *Panax ginseng* é bem tolerado. Seus efeitos adversos são leves e reversíveis com a suspensão do fármaco. Os eventos adversos mais comuns relacionados ao seu uso são: náuseas, diarreia, euforia, insônia, cefaleia, hipertensão, mastalgia e sangramento vaginal (KIEFER; PANTUSO, 2003; SILVEIRA et al, 2008). Pode interagir com cafeína e desencadear hipertensão, assim como reduzir a concentração plasmática de álcool. São mencionadas interações importantes com outras drogas, como: o warfarin (pode diminuir sua efetividade) e a fenelzina (pode provocar sintomas semelhantes à mania) (COON; ERNST, 2002).

O uso do *Panax ginseng* apresenta as seguintes contraindicações : hipertensão arterial, asma aguda, infecções agudas, sangramento nasal e menstruação excessiva. Deve ser evitado ou utilizado com restrições em diabéticos, não sendo indicado para uso em gestantes, lactantes e crianças, por falta de estudos de segurança para esses grupos (COON; ERNST, 2002).

4 METODOLOGIA

4.1 DADOS SOBRE A PESQUISA

a) Tipo de estudo

Duplo-cego, randômico, prospectivo e experimental, com intervenção na condução da doença.

b) Local

Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

c) População estudada

Para a realização deste estudo clínico de fase II, foram recrutados quarenta pacientes com síndrome do intestino irritável, de acordo com o Consenso de Roma III. Vinte e seis foram selecionados, segundo os critérios de inclusão, entre novembro de 2010 e setembro de 2013. Os participantes do estudo foram divididos proporcionalmente em dois grupos e avaliados, de forma prospectiva, em três consultas. Antes da análise experimental, foi feita uma avaliação sociodemográfica da amostra, utilizando-se a ficha clínica específica de cada paciente (Apêndice A).

d) Critérios de inclusão

Para serem incluídos na pesquisa, os pacientes deviam preencher as seguintes condições: serem portadores da síndrome do intestino irritável, de acordo com os critérios estabelecidos pelo Consenso de Roma III; serem maiores de dezoito anos, de ambos os sexos; não apresentarem déficit cognitivo; enquadrarem-se nos padrões laboratoriais normais.

e) Critérios de exclusão

- Pacientes portadores dos seguintes distúrbios: doença inflamatória intestinal, câncer de cólon, má absorção intestinal, doença celíaca, intolerância à lactose, disfunção da tireoide, tumores neuroendócrinos gastroentéricos, parasitoses

intestinais, infecções bacterianas intestinais de curso prolongado, hipertensão arterial e asma brônquica aguda.

- Pacientes que tinham usado antidepressivos tricíclicos nos últimos três meses, assim como os que estavam utilizando warfarin e as gestantes.
- Pacientes com hipersensibilidade ao ginseng ou aos seus componentes, com hemorragia, esquizofrenia e tratamentos hormonais.
- Pacientes que utilizavam esteroides ou drogas antipsicóticas, visto que são contraindicadas para uso concomitante com o ginseng.

Para serem incluídos na pesquisa, os pacientes que estivessem usando analgésicos, opioides, anti-inflamatórios ou indutores do sono tiveram que suspender tais medicamentos por um período mínimo de três semanas antes de iniciar o estudo. Durante a pesquisa, foi permitido aos pacientes o uso de dipirona (500 mg até 4 X dia), apenas nos dias em que ocorresse dor abdominal mais intensa, circunstância esta que deveria ser informada ao pesquisador.

Os participantes foram selecionados como voluntários do estudo, após diagnóstico inicial de SII, através da utilização de ficha clínica específica. Em seguida, foram convidados a integrar a pesquisa, após explicação sobre sua natureza e o objetivo, sendo de responsabilidade do investigador principal. Participaram da pesquisa apenas os pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido em duas vias (uma do pesquisador e outra do paciente). Nesse documento, constavam todas as informações relativas ao estudo. Ao assinarem o termo, os pacientes oficializaram sua participação na pesquisa e autorizaram a publicação dos resultados obtidos (Apêndice B).

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Ensaio farmacológico

O estudo constou de um ensaio clínico, randômico, duplo-cego, controlado por oito semanas, comparando o tratamento da SII com trimebutina e com *Panax ginseng*. O ensaio clínico foi desenvolvido seguindo as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, contidas nas Resoluções nº 196/96 e nº251/97 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde (MS) (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1996, 1997). O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro

Wanderley da Universidade Federal da Paraíba, sendo aprovado em sessão realizada no dia 25.05.2010, sob o protocolo nº 287/10 (Anexo A).

Os pacientes foram selecionados aleatoriamente, em dois grupos, com proporção de 1:1, sendo-lhes fornecidos os medicamentos identicamente encapsulados: trimebutina (600 mg/dia) e *Panax ginseng* na dose de 300 mg/dia (padronizado com 17% de ginsenosídeos).

O *Panax ginseng* e a trimebutina foram oferecidos aos pacientes de modo duplo-cego, separados, em frascos hermeticamente fechados, de cor branca e após remoção do rótulo (figura 3). O controle e a entrega dos frascos foram efetuados pela secretária do Ambulatório de Gastroenterologia do HULW aos pacientes selecionados, no início da pesquisa e ao completarem trinta dias de tratamento. Cada paciente permaneceu no estudo por oito semanas, sendo orientados a tomar a medicação em três doses diárias, trinta minutos antes das principais refeições.

Figura 3: Frascos utilizados no estudo.



Foi também recomendada dieta pobre em carboidratos da cadeia curta (oligossacarídeos, dissacarídeos e monossacarídeos) e hipolipídica para ambos os grupos. O ginseng foi encapsulado na forma de extrato seco, a partir da haste e folhas do *Panax ginseng* C.A. Meyer (Anexo C). Os dois medicamentos foram fornecidos pela Farmácia de Manipulação Roval, situada em João Pessoa (PB). O projeto de pesquisa foi executado utilizando recursos próprios.

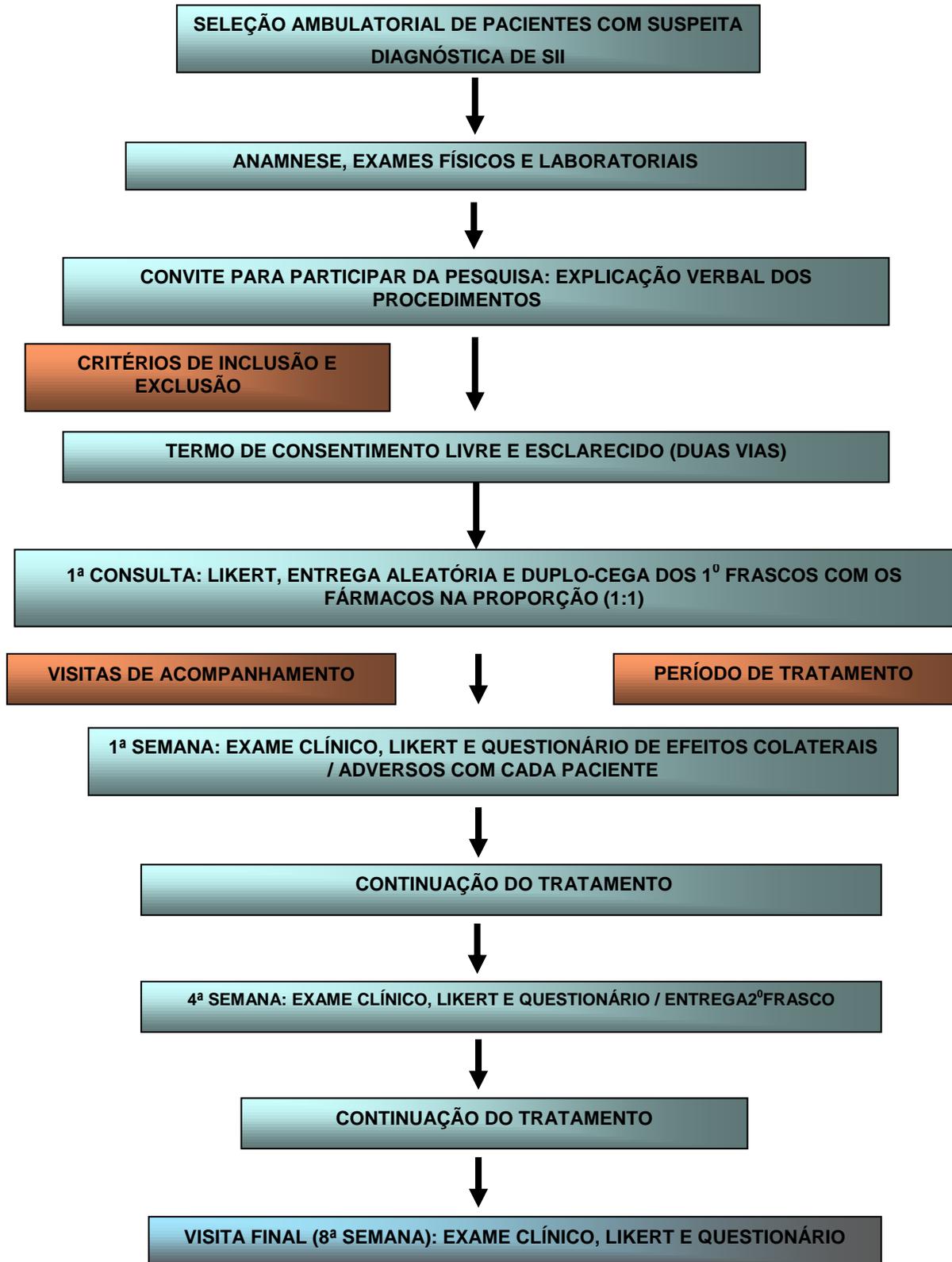
Após receberem as cápsulas no dia zero (basal), os pacientes retornaram para acompanhamento depois de uma semana, com trinta e sessenta dias após o início do tratamento, perfazendo um total de quatro consultas (0-1-4-8 semanas). A cada consulta de acompanhamento, foram submetidos a exame físico geral e especializado. Foram também questionados sobre melhora, manutenção ou piora da dor abdominal através da escala de Likert (Anexo B), em formulário preenchido pelo paciente.

4.2.2 Avaliação da dor abdominal

A avaliação da dor abdominal pelo paciente foi realizada através da adaptação da escala de Likert, que é uma escala psicométrica utilizada em pesquisa quantitativa. Foram formuladas quinze opções de respostas, avaliando subjetivamente a intensidade da dor abdominal, com relação à consulta inicial (pré-tratamento). O escore mais baixo (-7) denotava alta intensidade da dor abdominal e o mais alto (+7) indicava ausência do sintoma doloroso. O escore 0 denotava que não houve mudança na intensidade da dor, em relação à visita inicial. Para explicar esse critério ao paciente, partiu-se do 0 (não mudou), indicando os graus de melhora até +7 e de piora até -7. Por fim, perguntava-se como o paciente se sentia em relação à dor abdominal, comparando com a visita anterior. A escala aplicada foi a seguinte:

- 7 Piora muito grande
- 6 Grande piora
- 5 Piora
- 4 Moderada piora
- 3 Alguma piora
- 2 Pequena piora
- 1 Quase igual, com leve piora
- 0 Não mudou
- 1 Quase igual, com leve melhora
- 2 Pequena melhora
- 3 Alguma melhora
- 4 Moderada melhora
- 5 Melhora
- 6 Boa melhora
- 7 Grande melhora

A cada consulta de acompanhamento, todos os pacientes responderam ao questionário sobre efeitos adversos (Apêndice C). Por fim, os resultados foram analisados através dos testes de Mann-Whitney e Friedman, seguidos de pós-teste de múltiplas comparações de Dunn's. Utilizou-se o programa GraphPad Prism, versão 6.0 para Windows, GraphPad Software, San Diego, California (EUA). As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

Figura 4: Fluxograma do estudo

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES SELECIONADOS

Entre novembro de 2010 e setembro de 2013, foram selecionados quarenta pacientes com diagnóstico de síndrome do intestino irritável, dos quais vinte e seis preencheram os critérios de inclusão. Destes, vinte e quatro concluíram o protocolo da pesquisa e dois desistiram após a primeira semana de tratamento, sendo uma por questões particulares e o outro por apresentar efeito adverso (diarreia).

Dos que finalizaram o estudo, a maioria era do sexo feminino, correspondendo a 87,50% (n=21) da amostra. A média de idade dos pacientes era de 47,41 anos, com desvio padrão de aproximadamente 12,5 anos. No tocante à cor da pele, 54,16% referiram ser brancos e 45,84% declararam-se não-brancos. Quanto ao nível de escolaridade, a maioria (37,50%) possuía ensino fundamental. Em relação à renda familiar, a maioria dos pacientes tinha renda superior a cinco salários mínimos (29,17%) (tabela 1).

Tabela 1: Características sociais e demográficas dos pacientes sujeitos do estudo.

Sexo	Feminino	21 (87,50%)
	Masculino	03 (12,50%)
Idade (anos)	Média	47,41
	Desvio padrão	12,5
	Mínima	22
	Máxima	68
Cor referida	Branco	13 (54,16%)
	Não-branco	11 (45,84%)
Escolaridade	Ensino fundamental	09 (37,50%)
	Ensino médio	07(29,16%)
	Ensino superior	08(33,33%)
Renda familiar	Até 1 salário mínimo	05 (20,83%)
	Acima de 1 e até 3 salários mínimos	06 (25,00%)
	Acima de 3 e até 5 salários mínimos	06 (25,00%)
	Acima de 5 salários mínimos	07(29,17%)

As atividades profissionais foram diversificadas, com predomínio da categoria de professor; seguida de enfermeiro, agricultor e aposentado, conforme demonstra a tabela 2.

Tabela 2: Atividades profissionais dos pacientes sujeitos da pesquisa.

Atividades profissionais	Número de pacientes
Professor	4
Enfermeiro	3
Agricultor	3
Aposentado	3
Assistente de Odontologia	1
Bancário	1
Comerciante	1
Comerciário	1
Cuidadora	1
Do lar	2
Estudante	2
Funcionário público	1
Mecânico	1
Total	24

Em relação à duração dos sintomas, 54,16% dos pacientes que compunham a amostra relataram conviver com a doença há mais de cinco anos. Em contrapartida, apenas 12,50% afirmaram ter desenvolvido a sintomatologia no período entre dois e cinco anos, enquanto 33,33% relataram que os sintomas surgiram no período de até dois anos (tabela 3).

Tabela 3: Período de início dos sintomas dos pacientes estudados.

Duração dos sintomas	Até 2 anos	08(33,33%)
	> 2 e ≤ 5 anos	03 (12,50%)
	> 5 anos	13 (54,16%)

Como já referido na metodologia, os pacientes selecionados foram divididos em dois grupos de doze. Em um, foi aplicado o ginseng e no outro a trimebutina. As características de cada grupo estão descritas na tabela 4, apresentando dados referentes a sexo, idade, escolaridade e duração dos sintomas. Em ambos os grupos, verifica-se a predominância do sexo feminino. A média de idade foi de aproximadamente 43,33 anos para o grupo do ginseng e de 51,5 para o da trimebutina, evidenciando relativa homogeneidade nos dois grupos. Esse fato também se repetiu quando foi analisada a duração dos sinais e sintomas, demonstrando a predominância da sintomatologia no período de mais de cinco anos em ambos os grupos. No

tocante à escolaridade, houve predomínio de pacientes com formação de nível superior no grupo do ginseng.

Tabela 4: Características epidemiológicas e clínicas dos grupos

Grupos/ Variáveis		<i>Panax ginseng</i> (n=12)	trimebutina (n=12)
Sexo	Feminino	11 (91,66%)	10 (83,33%)
	Masculino	01 (8,34%)	02 (16,67%)
Idade (Média ± DP*)		43,33±14,9	51,5±8,1
Escolaridade	Fundamental	02 (16,66%)	03 (25,00%)
	Médio	06 (50,00%)	06 (50,00%)
	Superior	04 (33,33%)	03 (25,00%)
Sintomas	Até 2 anos	05 (41,66%)	03 (25,00%)
	> 2 e ≤ 5 anos	01 (8,33%)	02 (16,66%)
	> 5 anos	06 (50,00%)	07 (58,33%)

*DP: Desvio padrão.

Quando investigadas as manifestações clínicas, houve uma relativa predominância da SII-C e SII-M no grupo do ginseng, ao passo que ocorreu uma distribuição equitativa das manifestações no grupo da trimebutina. Comparando-se os dois grupos, percebe-se uma divisão homogênea em relação à sintomatologia (Tabela 5).

Tabela 5: Apresentação da SII de acordo com os grupos da pesquisa.

Grupos/ Manifestações clínicas	<i>Panax ginseng</i> (n=12)	trimebutina (n=12)
SII-D*	03 (25%)	04 (33,33%)
SII-C**	04 (33,33%)	04 (33,33%)
SII-M***	05 (41,66%)	04 (33,33%)

*SII-D: SII com diarreia.

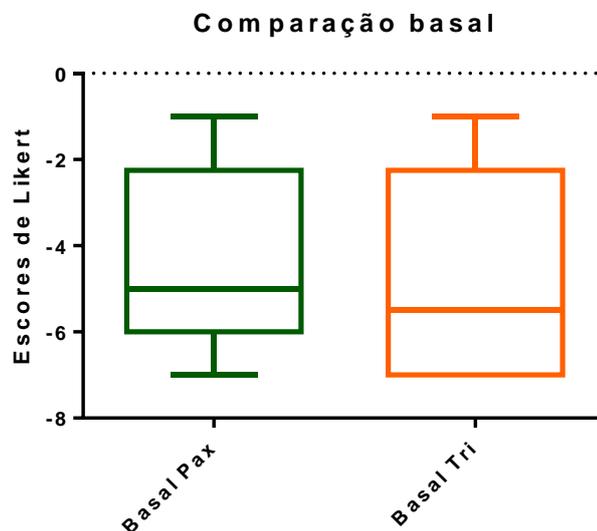
**SII-C: SII com constipação.

***SII-M: SII com hábitos intestinais mistos.

5.2 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO *Panax ginseng*

A análise do gráfico 1 demonstra que todos os pacientes, antes do início do tratamento com *Panax ginseng* (Pax) e trimebutina (Tri), apresentavam os valores negativos para os escores na escala de Likert, ou seja, apresentavam dor abdominal de forma considerável. Diante disso, partiu-se para o estudo dos efeitos dessas substâncias sobre a sintomatologia dolorosa na síndrome do intestino irritável, com uma amostragem homogênea.

Gráfico 1: Comparação dos grupos de pacientes (n = 12) antes do início do tratamento para a síndrome do intestino irritável. Dados apresentados como mediana (percentil 25 e 75), máximo e mínimo. Teste de Mann-Whitney. (*Panax ginseng* = Pax; trimebutina = Tri)



A avaliação da eficácia terapêutica do *Panax ginseng*, no controle da dor abdominal, foi realizada na primeira, quarta e oitava semanas de tratamento, em relação ao início da terapêutica, empregando como parâmetro a escala de Likert.

A análise dos escores no período do pré-tratamento (basal) demonstra uma mediana para esse grupo de -5 com percentil 25 de -6 e o percentil 75 de -2,25. Portanto, todos os pacientes apresentaram valores negativos nos escores de Likert, inclusive os valores máximos e mínimos, antes da administração do *Panax ginseng*.

A partir da primeira semana de tratamento começou-se a observar mudanças, quanto aos escores, constatando-se que a mediana passou a ser 2,5. Dessa forma, percebeu-se um ganho significativo na pontuação dos escores de 7,5 pontos. Os percentis 25 e 75, respectivamente, foram de 1 e 3,75, sendo observado um valor mínimo de -2. Isso significa que apenas três pacientes obtiveram escores menores ou igual a 1. Os nove pacientes restantes

obtiveram escores positivos altos, demonstrando claramente a eficácia de *Panax ginseng*, já a partir da primeira semana, em aliviar a dor abdominal na SII.

Na quarta semana, a eficácia do ginseng ainda pôde ser observada com comportamento similar ao detectado na primeira semana. Isto porque a mediana foi igual a 3, com percentis em valores positivos. Três pacientes apresentaram valores menores ou iguais a 0,25; destes, apenas um apresentou escore negativo e os nove restantes obtiveram escores positivos.

Na oitava semana, observou-se um ganho significativo na pontuação dos escores de dez pontos. Assim, a mediana passou a ser 5 em contraposição à mediana observada no basal que foi de -5. A análise dos percentis e do máximo e mínimo demonstrou que todos os doze pacientes apresentaram escores positivos, o que, mais uma vez, corrobora a ação terapêutica do *Panax ginseng*.

Os valores obtidos dos escores de Likert para o grupo tratado com *Panax ginseng* estão listados na tabela 6 e plotados no gráfico 2. Foram considerados significativos quando $p < 0,05$, utilizando o teste de Friedman. Os efeitos terapêuticos desse produto foram analisados, tomando-se como base o medicamento padrão, a trimebutina.

Gráfico 2: Efeito do *Panax ginseng* administrado por via oral durante oito semanas, na dose de 300 mg/dia, sobre os escores da escala de Likert. Dados apresentados como mediana (percentil 25 e 75), máximo e mínimo. Teste de Friedman seguido do pós-teste para múltiplas comparações de Dunn's. $n=12$. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$. (Pax = *Panax ginseng*; 1S = 1ª. semana; 4S = 4ª. semana; 8S = 8ª. semana).

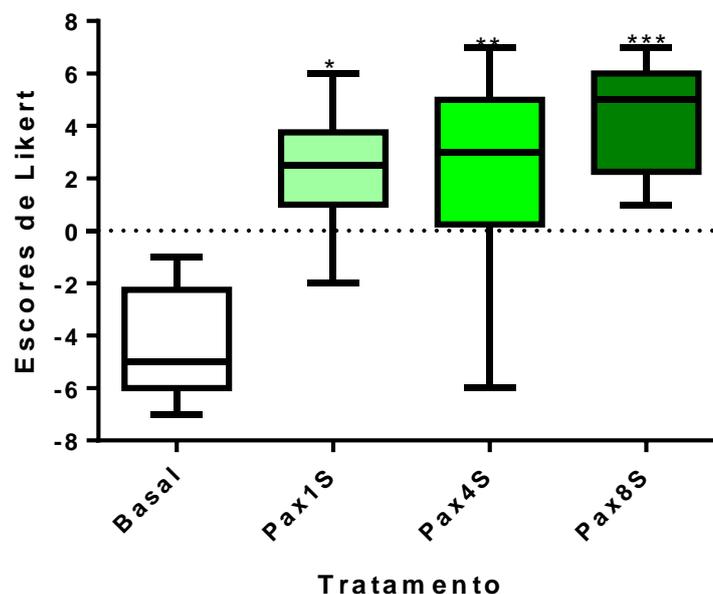


Tabela 6: Valores dos escores, utilizando-se a escala de Likert, observados no gráfico 2.

Valores dos escores	Basal	1 ^a .semana	4 ^a .semana	8 ^a .semana
Mínimo	-7,000	-2,000	-6,000	1,000
Percentil 25	-6,000	1,000	0,2500	2,250
Mediana	-5,000	2,500	3,000	5,000
Percentil 75	-2,250	3,750	5,000	6,000
Máximo	-1,000	6,000	7,000	7,000

5.3 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA TRIMEBUTINA

A avaliação da eficácia terapêutica da trimebutina no controle da dor abdominal foi feita na primeira, quarta e oitava semanas de tratamento, em relação ao início da terapêutica, utilizando-se como parâmetro a escala de Likert .

A mediana do grupo tratado com trimebutina, na medida basal, ou seja, antes do tratamento foi de -5,5, com percentis 25 e 75 de -7 e -2,25, respectivamente. Ficou demonstrado que os pacientes desse grupo apresentaram, na sua totalidade, apenas valores negativos dos escores Likert, em relação à dor abdominal (tabela 7).

A trimebutina apresentou eficácia no alívio do sintoma doloroso da síndrome do intestino irritável, a partir da primeira semana. Dessa forma, observou-se uma reversão de oito pontos no valor da mediana, que passou de -5,5 (basal) para 2,5, com percentis 25 e 75, respectivamente, de 1,25 e 3,75, de modo que a maioria dos pacientes apresentou escores positivos.

Na quarta e oitava semanas, percebeu-se que um mesmo paciente ainda mantinha uma pontuação negativa. Entretanto, os onze pacientes restantes apresentaram, nas duas semanas, valores positivos. A mediana, na quarta e oitava semanas, foi de 4,5 e de 4,0, respectivamente. Percebeu-se um ganho médio significativo de dez pontos, em comparação com a mediana no momento basal (-5,5). Os percentis 25 e 75, bem como os valores mínimos e máximos, foram todos positivos. Assim, a trimebutina apresentou-se eficaz no alívio da dor abdominal da SII.

Os valores obtidos dos escores de Likert para o grupo tratado com trimebutina estão listados na tabela 7 e plotados no gráfico 3. Foram considerados significativos quando $p < 0,05$, utilizando-se o teste de Friedman.

Gráfico 3: Efeito da trimebutina administrada por via oral durante oito semanas, na dose de 600 mg/dia, sobre os escores da escala de Likert. Dados apresentados como mediana (percentil 25 e 75), máximo e mínimo. Teste de Friedman seguido do pós-teste para múltiplas comparações de Dunn's. $n=12$. $**p < 0,01$ e $***p < 0,001$. (Tri = trimebutina; 1S = 1ª. semana; 4S = 4ª. semana; 8S = 8ª. semana).

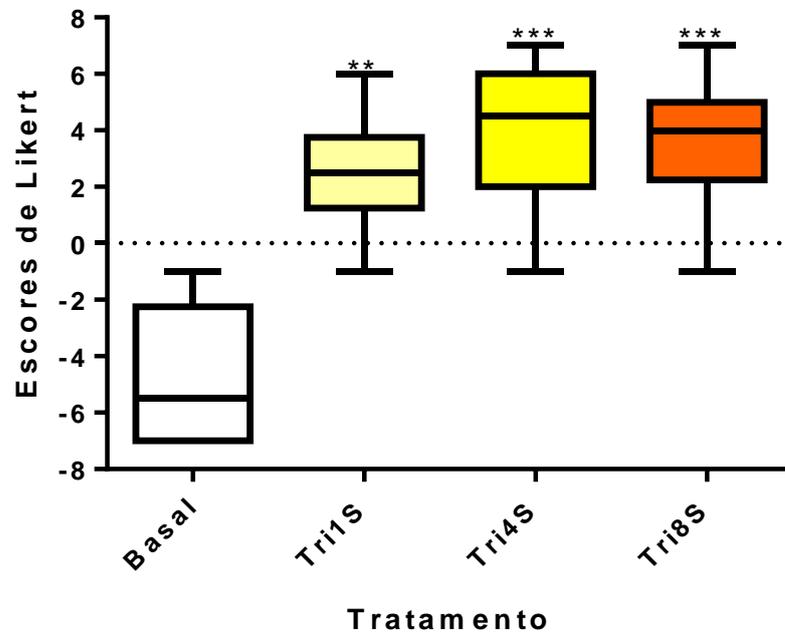


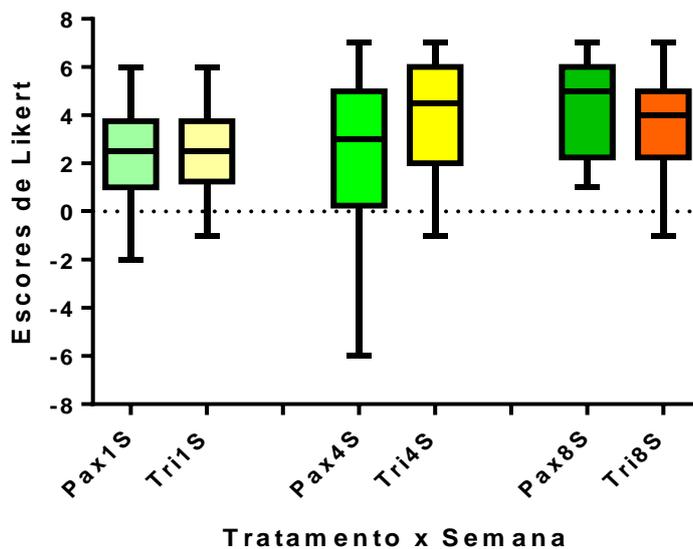
Tabela 7: Valores dos escores, utilizando-se a escala de Likert, observados no gráfico3.

Valores dos escores	Basal	1ª.semana	4ª.semana	8ª.semana
Mínimo	-7,000	-1,000	-1,000	-1,000
Percentil 25	-7,000	1,250	2,000	2,250
Mediana	-5,500	2,500	4,500	4,000
Percentil 75	-2,250	3,750	6,000	5,000
Máximo	-1,000	6,000	7,000	7,000

5.4 COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DOS DOIS MEDICAMENTOS SOBRE OS ESCORES DA ESCALA DE LIKERT

A análise dos efeitos do tratamento com *Panax ginseng*, comparando-se com os efeitos da trimebutina, considerando-se as semanas de tratamento (gráfico 4), não demonstrou uma diferença significativa, quando utilizado o teste estatístico de Mann-Whitney. Portanto, os dois tratamentos demonstraram-se eficazes e aparentemente equivalentes para aliviar a dor abdominal na síndrome do intestino irritável.

Gráfico 4: Comparação dos efeitos, por semana, do *Panax ginseng* na dose de 300mg/dia com os efeitos de 600 mg/dia da trimebutina. Os dados estão expressos como mediana, percentil 25 e 75, mínimo e máximo (n=12). Teste de Mann-Whitney para comparações dos dois grupos na mesma semana. (Pax = *Panax ginseng*; Tri = trimebutina; 1S = 1ª. semana; 4S = 4ª. semana; 8S = 8ª. semana).



Convém, finalmente, frisar que a ocorrência de efeitos colaterais ou adversos foi pequena. No grupo que recebeu *Panax ginseng*, houve relato de cefaleia de forma discreta, em dois pacientes (16,66%). No grupo tratado com trimebutina, houve o registro de diarreia fugaz em um dos indivíduos (8,33%). Tais manifestações clínicas não precisaram de intervenção terapêutica.

6 DISCUSSÃO

A utilização de plantas com finalidade terapêutica é uma das práticas mais antigas da humanidade. Há muito tempo, produtos extraídos de minerais, vegetais e animais vêm sendo fundamentais para a área da saúde (BRASIL, 2012). A maioria é decorrente do desenvolvimento de experiências empíricas utilizando o senso comum das diversas comunidades étnicas (BRASIL, 2006). Historicamente, as plantas medicinais são utilizadas de maneira considerável como fitoterápicos e na descoberta de novos fármacos. Sem dúvida, do reino vegetal vem a maior contribuição de medicamentos (BRASIL, 2012).

Em 1978, a Organização Mundial da Saúde reconheceu oficialmente o uso de fitoterápicos. No Brasil, em 1981, foi instituída a Política de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, por meio da Portaria n.º 212, de 11 de setembro, do Ministério da Saúde, que define o estudo das plantas medicinais como uma das prioridades de investigação clínica. Por ser de dimensões continentais, nosso país possui uma diversidade natural muito rica e significativa. Essa biodiversidade o torna um vasto campo de pesquisa científica. Dessa maneira, as plantas medicinais e seus derivados estão entre os principais recursos terapêuticos, tanto da medicina tradicional como da medicina alternativa e complementar, sendo utilizadas nos programas públicos de fitoterapia (BRASIL, 2012).

Um dos possíveis fatores que alavanca a crescente procura da população brasileira por tais tratamentos ocorre devido à dificuldade econômica enfrentada por algumas comunidades carentes. Em consequência, têm acesso limitado à assistência médica e farmacêutica de qualidade, além do alto custo dos medicamentos industrializados. Há também a crescente consciência ecológica que direciona a sociedade a consumir produtos naturais (SIMÕES et al., 1998). Estudos apontam indivíduos adultos e idosos, predominantemente, como os principais usuários de plantas medicinais ou fitoterápicos, associando tais princípios com o tratamento alopático de doenças crônicas (MAC LENNAN et al., 1996).

Nesse contexto, ocorreu a difusão da medicina oriental, destacando-se a chinesa, no intuito de complementação dos tratamentos realizados pela medicina ocidental. Esse fato contribuiu de maneira significativa para popularizar os medicamentos fitoterápicos em todo o mundo. As ervas mais conhecidas são: *Angelica polymorpha* var. *sinensis* (Danggui, Dongquai); *Artemisia annua* (qing ha); *Ephedra sinica* (ma huang); *Paeonia lactiflora* (Bai shao yao); *Panax ginseng* (ren shen) e *Rheum palmatum* (da huang) (BRASIL, 2012).

A sigla MC refere-se à prática médica que não é considerada como integrante da medicina alopática convencional. Alguns fatores têm contribuído para o crescente interesse

por essa prática, objetivando o tratamento da síndrome do intestino irritável. Pode-se citar, por exemplo, a eficácia relativa que a medicina tradicional oferece em relação ao benefício terapêutico sobre o placebo de 7% a 15%. Observa-se também o progressivo desejo de parte da população, de vários países ocidentais, por uma opção terapêutica mais natural e holística, em decorrência da preocupação com a segurança das prescrições de medicamentos (CHEY; MANEERATTAPORN; SAAD, 2011).

Alguns estudos com plantas e ervas para o tratamento da SII têm sido desenvolvidos nos últimos anos. O extrato das folhas da *Cynara scolimus* foi utilizado em duzentos e oito pacientes com SII-M, durante dois meses. Observou-se que 26,4% desses pacientes apresentaram uma redução significativa da intensidade dos sintomas (BUNDY et al., 2004), através da atividade antiespasmódica e de intervenção da flora intestinal do fitoterápico (COSTABILE et al., 2010; EMENDORFER et al., 2005). Em um estudo-piloto com onze pacientes com SII-D, a araruta foi administrada na forma de pó três vezes ao dia, durante trinta dias, mostrando-se eficaz no controle da diarreia e no alívio da dor abdominal. Seu mecanismo de ação deve estar relacionado a um aumento do bolo fecal e, conseqüentemente, a uma ação intestinal mais eficiente (COOKE et al., 2000).

O *Panax ginseng* C.A. Meyer vem sendo utilizado há vários séculos pela medicina oriental como tônico corporal. No entanto, não há relatos do seu uso no tratamento da SII, segundo levantamento na literatura internacional, embora haja publicações relatando sua ação antinociceptiva (CHOI et al., 2008; MOGIL et al., 1998; NAH et al., 2000; NAH; MCCLESKEY, 1994; RAMARO; BHARGAVA, 1990; RHIM et al., 2002). Mais recentemente, em estudo experimental em camundongos que desenvolveram tumor de fêmur, observou-se atenuação na intensidade da dor relacionada ao câncer ósseo, após administração intratecal de ginsenosídeos. Os autores concluíram que, por essa via de utilização, o ginseng poderia ser uma alternativa analgésica para o tratamento da dor em neoplasia de ossos (YOON et al., 2010).

O ensaio clínico desenvolvido pela presente pesquisa comparou a ação do *Panax ginseng* C. A. Meyer com a trimebutina (fármaco tradicionalmente prescrito) no controle da dor abdominal nos pacientes com diagnóstico de síndrome do intestino irritável. O projeto foi aprovado pelo Conselho de Ética do Hospital Universitário Lauro Wanderley, por atender as Resoluções nº196/96 e nº251/97 do Conselho Nacional de Saúde (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1996, 1997). A primeira determina, entre outros critérios, que pesquisas envolvendo seres humanos devem ser aprovadas por Comitês de Ética local e nacional. Determina também que, em ensaios clínicos, o medicamento deve ser estudado na forma

farmacêutica com a qual será comercializado. Além disso, torna obrigatória a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido.

Já a Resolução nº251/97 recomenda que os ensaios clínicos devam ser desenvolvidos em quatro fases: I – avaliar a segurança e o perfil farmacocinético em voluntários sadios; II - analisar a atividade e a eficácia do produto em pequeno grupo de voluntários portadores de uma doença; III – ampliar o número de pacientes da fase II, para confirmar o valor terapêutico do fármaco estudado na fase anterior; IV – reavaliar o produto no período pós comercialização, quanto à segurança e à eficácia, explorando novas formas de administração ou indicações (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1996).

Em relação à amostra, houve predominância do sexo feminino (87,50%), o que reflete a maior prevalência da doença nesse gênero (SAITO SCHOENFELD; LOCKE, 2002). Somase ainda o fato de que as mulheres são mais cuidadosas com a saúde do que os homens, procurando assistência médica com relativa regularidade. Em consequência, têm uma expectativa de vida maior que o sexo masculino (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). A idade média dos participantes do estudo foi de 47,41 anos, com extremos entre 22 a 68 anos e com a preponderância da duração dos sintomas acima de cinco anos (54,16%). Esses dados confirmaram as características epidemiológico-clínicas dessa enfermidade, que geralmente surge entre a terceira e quarta décadas de vida, tendo comportamento evolutivo crônico (HAMMERLE; SURAWICZ, 2008).

É importante mencionar a dificuldade para a seleção dos pacientes. Excluindo-se os casos de não aceitação na participação do estudo (quatro indivíduos), dez pacientes não puderam ser incluídos, tendo em vista que usavam, de forma concomitante, drogas ansiolíticas e antidepressivas, fato relativamente comum nos portadores de SII (HALPERT et al., 2005; JACKSON et al., 2000). Por outro lado, vale a pena salientar a dedicação dos pacientes selecionados, no tocante ao comparecimento ao Ambulatório de Gastroenterologia do HULW, nas datas determinadas, e ao uso da medicação conforme orientação do pesquisador.

Em relação às características dos pacientes nos dois grupos, observou-se que ocorreu uma relativa homogeneidade entre eles no que se refere ao sexo, à idade e à duração dos sintomas. A escolaridade foi um pouco heterogênea, havendo predomínio da formação de nível superior no grupo tratado com ginseng. Já as manifestações clínicas da SII se apresentaram homogêneas nos dois grupos do estudo.

A decisão de estabelecer o tratamento em oito semanas foi respaldada nas recomendações terapêuticas atuais para a SII (CAMILLERI; HEADING; THOMPSON, 2002). A dose do ginseng foi definida dentro da margem de recomendação posológica do

fitoterápico que consta nas suas apresentações comerciais. Diversos estudos têm empregado o *Panax ginseng* através da apresentação de cápsulas, utilizando posologia que varia de 100 mg a 600 mg ao dia, comumente em doses divididas (KIEFER; PANTUSO, 2003). Apesar da concentração recomendada de ginsenosídeos no extrato do ginseng variar de 1,5% a 7% (HALL et al., 2001), a maioria das formulações comerciais apresenta teor entre 17% e 25%.

A dor ou o desconforto abdominal é o sintoma mais frequentemente observado na SII, sendo o seu controle fundamental para a melhora da qualidade de vida dos pacientes. O fenômeno doloroso está relacionado, principalmente, com o aumento da sensibilidade visceral. Embora a fisiopatologia da hipersensibilidade visceral não esteja claramente definida, vários mecanismos têm sido propostos, destacando-se: a natureza inflamatória, a participação de fatores psicossociais e alterações da função sensório-motora do trato digestório. A esta última atribui-se papel relevante na sensibilização periférica e central de vias neuronais viscerais aferentes (AKBAR; WALTERS; GHOSH, 2009).

Há vários canais e receptores envolvidos na gênese da síndrome do intestino irritável, dentre os quais podem-se citar: receptor potencial transiente vaniloide 1 (TRPV1); canais iônicos dependentes de ATP (P2X); canais de sódio dependentes de voltagem (Na_v); receptores ativados por protease (PARs); receptores da serotonina (5-HT); canais de cálcio dependentes de voltagem (Ca_v); receptores de colecistocinina e receptores canabinoides (AKBAR; WALTERS; GHOSH, 2009).

O ginseng, segundo estudos experimentais, apresenta ação antinociceptiva nos Ca_v (NAH; MCCLESKEY, 1994; MOGIL et al., 1998; RHIM et al., 2002) e Na_v (CHOI et al., 2008), na área dos neurônios sensoriais primários (situados na região dorsal da medula espinhal). Também há relatos de uma atuação antinociceptiva dos ginsenosídeos na região espinhal ou supraespinhal (NAH et al., 2000; SHIN et al., 1999; SUH et al., 2000). Nesta pesquisa, o *Panax ginseng* mostrou-se efetivo no controle da dor abdominal nos pacientes com síndrome do intestino irritável, durante os sessenta dias de tratamento.

Quando se analisou a melhora da dor abdominal através da escala de Likert, percebeu-se uma evolução positiva nos pacientes que utilizaram o *Panax ginseng*. Esse grupo partiu de uma mediana basal de -5 para 2,5, 3 e 5, na primeira, quarta e oitava semanas de tratamento, respectivamente. Portanto, houve uma variação de dez pontos na mediana entre o período do pré-tratamento e o final da pesquisa. Na prática, houve um alívio significativo do sintoma doloroso, com impacto positivo sobre a qualidade de vida dos indivíduos.

A resposta verificada nos pacientes que usaram a trimebutina já era esperada, confirmando a eficácia desse medicamento no tratamento da SII. Esse fármaco tem suas ações

moduladas por seu efeito agonista de receptores opioides periféricos Além disso, provoca a liberação de motilina e induz o aparecimento de complexos motores migratórios, aumentando a atividade contrátil do intestino grosso (SCHANG; DEVROEDE;PILOTE, 1993).

Entre os partidários da MAC, é relativamente comum a noção de que os fitoterápicos sejam seguros e efetivos, sem os efeitos adversos habituais aos fármacos sintéticos. No entanto, a planta medicinal também é um xenobiótico que passará por biotransformação, ao ser introduzida no organismo. Como tal, é potencialmente tóxica, até prova em contrário (AURICCHIO; BATISTIC-LONGATTO; NICOLETTI, 2007).

O *Panax ginseng* é uma das ervas medicinais mais populares no mundo. Entretanto, as informações relativas aos seus possíveis efeitos adversos são escassas (COON; ERNST, 2002). A cefaleia é um dos eventos adversos mais comuns (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001). Em uma revisão sistemática recente, sobre ensaios clínicos randomizados do *Panax ginseng*, observou-se que, do total de sessenta e cinco trabalhos selecionados, apenas quarenta mencionaram os efeitos adversos do ginseng. Destes, dezesseis não registraram esses efeitos e vinte e quatro referiram eventos adversos leves, entre os quais cefaleia, diarreia, insônia, palpitação, náuseas e discreta disfunção hepática. Não houve efeito adverso grave em nenhum dos estudos avaliados (SHERGIS et al., 2013).

A ocorrência dos efeitos colaterais ou adversos, através do uso do ginseng, na presente pesquisa, foi pequena e representada por dois pacientes. Apresentou-se transitória e não ocasionou a descontinuidade da pesquisa, já tendo sido descrita na literatura (COON; ERNST, 2002; KIEFER; PANTUSO, 2003;SHERGIS et al., 2013;WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001).

Os resultados alcançados nesta pesquisa, única na avaliação do uso do *Panax ginseng* no tratamento de pacientes com síndrome do intestino irritável, evidenciaram que esse fitoterápico, quando administrado por via oral, demonstrou ser eficiente no controle da dor abdominal. Foi bem tolerado e pode representar uma potencial alternativa terapêutica para essa doença. Deve-se levar em consideração, também, o fato de ser um produto farmacêutico mais barato, quando comparado às opções terapêuticas comercialmente disponíveis no mercado brasileiro, para a abordagem dessa entidade nosológica.

Convém observar, por fim, que este estudo tomou por base uma amostragem pequena, com uma predominância excessiva de mulheres. Por esses motivos, tornam-se necessários ensaios clínicos adicionais, com maior número de doentes e um maior equilíbrio entre os sexos, para uma melhor avaliação dos resultados aqui obtidos.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados experimentais obtidos neste estudo, chega-se aos seguintes pontos conclusivos:

- O *Panax ginseng* C.A. Meyer foi eficaz no controle da dor abdominal em pacientes com síndrome do intestino irritável, quando comparado ao período do pré-tratamento, de modo análogo à trimebutina.
- O *Panax ginseng* C.A. Meyer foi bem tolerado pelos pacientes que participaram do presente estudo, com baixa prevalência de efeitos adversos.
- O *Panax ginseng* C.A. Meyer pode representar uma opção para o tratamento da síndrome do intestino irritável.

REFERÊNCIAS

- ADAM, B. et al. A combination of peppermint oil and caraway oil attenuates the post-inflammatory visceral hyperalgesia in a rat model. **Scand J Gastroenterol.** v. 41, n. 2, p. 155-160, 2006.
- ADAMS, P. J.; SNUTCH, T. P. Calcium channelopathies: voltage-gated calcium channels. **Subcell Biochem.**v. 45, p. 215–251, 2007.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Instrução normativa nº 5, de 11 de dezembro de 2008. Portal.saúde.gov.br/portal/arquivos/pdf/IN_N_5.2008_anvisa.pdf
- AKBAR, A.; WALTERS, J. R. F.; GHOSH, S. Review article: visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: molecular mechanisms and therapeutic agents. **Aliment Pharmacol Ther.**v. 30, p. 423–435, 2009.
- AKEHURST, R. L. et al. Health-related quality of life and cost impact of irritable bowel syndrome in a UK primary care setting. **Pharmacoeconomics.** v. 20, p. 455-462, 2002.
- ALONSO, C.; SANTOS, J. A closer look at mucosal inflammation in irritable bowel syndrome: sex-and-gender-related disparities-quantity, quality, or both? **Am J Gastroenterol.** v. 104, p. 401-403, 2009.
- ATTELE, A. S.; WU, J. A.; YUAN, C. S. Multiple pharmacological effects of ginseng [Commentary]. **Biochem Pharmacol.** v. 58, p. 1685-1693, 1999.
- AURICCHIO, M.T.; BATISTIC-LONGATOO, M.A.; NICOLETTI, M. A. Análise comparativa de embalagens secundárias e bulas de medicamentos contendo Panax ginseng CA Meyer. **Cad Saúde Pública.**v. 23, n. 10, p. 2295-2304 , out. 2007.
- BIRTWISTLE, R. V. Irritable bowel syndrome: are complementary and alternative medicine treatments useful? **Can Fam Physician.**n. 55, p. 126-127, 2009.
- BOLTON, T. B. et al. Excitation–contraction coupling in gastrointestinal and other smooth muscles. **Annu Rev Physiol.**v. 61, p. 85-115, 1999.
- BOYCE, P. M. et al. Epidemiology of the functional gastrointestinal disorders diagnosed according to Rome III criteria: an Australian population-based study. **Int Med J.** v. 36, n. 1, p. 28-36, 2006.
- BRAGA, J. E. F. **Ensaio farmacológico clínico com extratos das raízes do Panax ginseng CA Meyer no controle da ansiedade.** 2011. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos). CCS/UFPB. João Pessoa, 2011.
- BRAGA, J.E.F.; DINIZ, M.F.F.M., ALMEIDA, R.N. Avanços no estudo da atividade ansiolítica do Panax ginseng CA Meyer. **RBCS.**v.12, n.2, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos /** Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

- BRASIL. Ministério da Saúde. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/Ministério da Saúde.** Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
- BRAZ, A. S. et al. Efeitos do extrato de *Panax ginseng* em pacientes com fibromialgia: um estudo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de 12 semanas. **RBP Psychiatry**.v. 35, n. 1, p. 21-28, São Paulo, Março 2013.
- BUENO, L.; FIORAMONTI, J. Visceral perception: inflammatory and non-inflammatory mediators. **Gut**. v. 51, n. 1, p. 19-23, 2002.
- BUETTNER, C. et al. Systematic review of the effects of ginseng on cardiovascular risk factors. **Ann Pharmacother**. v. 40, n. 1, p. 83-95, 2006.
- BUNDY, R. et al. Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome and improves quality of life in otherwise healthy volunteers suffering from concomitant dyspepsia: a subset analysis. **J Altern Complement Med**.v. 10, n.4, p. 667-669, 2004.
- CAMILLERI, M.; HEADING, R. C.; THOMPSON, W. G. Consensus report: clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of irritable bowel syndrome. **Aliment Pharmacol Ther**. v. 16, n. 8, p. 1407-1430, 2002.
- CAPPELLO, G. et al. Peppermint oil (Mintoil) in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective double blind placebo-controlled randomized trial. **Dig Liver Dis**.v. 39, p. 530-536, 2007.
- CERVERO, F.; JANIG, W. Visceral nociceptors: a new world order? **Trends Neurosci**.v. 15 p. 374-378, 1992.
- CHANG, F. Y.; LU, C. L. Treatment of irritable bowel syndrome using complementary and alternative medicine. **JCMA**.v. 72, n. 6, p. 294-300, 2009.
- CHEY, W. D.; MANEERATTAPORN, M.; SAAD, R. Pharmacologic and complementary and alternative medicine therapies for irritable bowel syndrome. **Gut and Liver**. v.5, n.3, p.253-266, 2011
- CHOI, S. S. et al. Antinociceptive effects of ginsenosides injected intracerebroventricularly or intrathecally in substance P-induced pain model. **Plant Med**. v. 69, p. 11, p. 1001-1004, 2003.
- CHOI, S. S. et al. Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean *Panax ginseng* C.A. Meyer. **Acta Pharmacol Sin**. v. 29, n. 9, p. 1109-1118, 2008.
- CHOUDHURY, B. K.; SHI, X. Z.; SARNA, S. K. Gene plasticity in colonic circular smooth muscle cells underlies motility dysfunction in a model of post infective IBS. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**.v. 296, p. 632-642, 2009.
- CHRISTIANSON, J.A., DAVIS, B.M. The role of visceral afferents in disease. In: KRUGER, L.; LIGHT, A.R. **Translational pain research: from mouse to man.** Boca Raton: CRC Press, 2010.

CLEMENS, C. H.; SAMSON, M.; VANBERGER, G. P. Effect of alosetron on left colonic motility in non-constipated patients with irritable bowel syndrome and healthy volunteers. **Aliment Pharmacol Ther.** v. 16, p. 993-1002, 2002.

COLEMAN, C. I.; HEBERT, J. H.; REDDY, P. The effects of *Panax ginseng* on quality of life. **J Clin Pharm Ther.**v. 28, p. 5-15, 2003.

CONSELHO Nacional de Saúde. **Resolução 196/96.** Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/bioetica/res19696.htm>>. Acesso em: 26 nov. 2013.

CONSELHO Nacional de Saúde. **Resolução 251/97.** Normas de Pesquisa com Novos Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Envolvendo Seres Humanos. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/bioetica/res25197.htm>> Acesso em: 17 set. 2013.

COON, J. T.; ERNST, E. *Panax ginseng* a systematic review of adverse effects and drug interactions. **Drug Safety.** v. 25, n. 5, p. 323-344, 2002.

COOKE, C. et al. Araruta como um tratamento para a diarreia em pacientes com síndrome do intestino irritável: um estudo piloto. **Arq Gastroenterol,** v. 37, n.1, p. 20-24, São Paulo, Jan./Mar. 2000

COSTABILE, A. et al. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study to establish the bifidogenic effect of a very-long-chain inulin extracted from globe artichoke (*Cynara scolymus*) in healthy human subjects. **Br J Nutr.**v. 104, p. 1007-1017, 2010.

CRIBBS, L. T-type Ca²⁺ channels in vascular smooth muscle: Multiple functions. **Cell Calcium.**v. 40, n. 2, p. 221-230, 2006.

D'ANGELO, L. et al. A double-blind, placebo-controlled clinical study on the effect of a standardized ginseng extract on psychomotor performance in healthy volunteers. **J Ethnopharmacol.** v. 16, n. 1, p. 15-22, 1986.

DALRYMPLE, J.; BULLOCK, I. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in adults in primary care: summary of NICE guidance. **BMJ.**v. 336, p. 556-558, 2008.

DAVYDOV, M.; KRIKORIAN, A. *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim. (Araliaceae) as an adaptogen: a closer look. **J Ethnopharmacol.** v. 72, p. 345-393, 2000.

DHALIWAL, S. K.; HUNT, R. H. Doctor-patient interaction for irritable bowel syndrome in primary care: a systematic perspective. **Eur J Gastroenterol Hepatol.** v. 16, n. 11, p. 1161-1166, 2004.

DINAN, T.G. et al. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? **Gastroenterology.** v. 130, p. 304-311, 2006.

DROSSMAN, D. A. et al. Roma II: a multinational consensus document on functional gastrointestinal disorders, **Gut.** v. 45, n. 11, p. 1-81, 1999.

DROSSMAN, D. A. et al. U. S. householder survey of functional gastrointestinal disorders: prevalence, sociodemography and health impact. **Dig Dis Sci.** v. 38, p. 1569-1580, 1993.

DROSSMAN, D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. **Gastroenterology.** v. 130, p. 1377-1390, 2006.

EINAT, H. Chronic oral administration of ginseng extract results in behavioral change but has no effects in mice models of affective and anxiety disorders. **Phytother Res.** v. 21, p. 62-66, 2007.

ELLIS, J. M.; REDDY, P. Effects of *Panax ginseng* on quality of life. **Ann Pharmacother.** v. 36, n.3, p.375-379, 2002.

EMENDÖRFER, F. et al. Antispasmodic activity of fractions and cynaropicrin from *Cynara scolymus* on guinea-pig ileum. **Biol Pharm Bull.** v. 28, p. 902-904, 2005.

FEIN, A. Nociceptores - As células que sentem dor. Tradução: Petrov P. et al. Ribeirão Preto – SP: **Dor On Line.** 106 p. Disponível em: <<http://www.dol.inf.br/nociceptores>>. Acesso em: 30 nov. 2011.

FRANCESCONI, C. F. et al. Fisiopatologia. In: QUILICI, F. A. **Síndrome do Intestino Irritável: visão integrada ao Roma III.** 2. ed. São Paulo: Segmento Farma, 2008. p. 33-59.

FRANCIS, C. Y.; WHORWELL, P. J. Bran and irritable bowel syndrome: time for reappraisal. **Lancet.** v. 344, p. 39-40, 1994.

GARCÍA, A. A. **Fitoterapia: vademécum de prescripción.** Barcelona: Masson, 2000.

GERSON, C.D.; GERSON, M. J. A collaborative health care model for the treatment of irritable bowel syndrome. **Clin Gastroenterol Hepatol.** v. 1, p. 446-452, 2003.

GONSALKORALE, W. M.; WHORWELL, P. J. Hypnotherapy in the treatment of irritable bowel syndrome. **Eur J Gastroenterol Hepatol.** v. 17, n. 1, p. 15-20, 2005.

GUO, R.; CANTER, P. H., ERNST, E. A systematic review of randomised clinical trials of individualised herbal medicine in any indication. **Postgrad Med J.** v. 83, n. 984, p. 633-637, 2007.

GWEE, K.A. et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. **Gut.** v.52, p. 523-526, 2003.

GWEE, K.A. et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. **Gut.** v. 44, p.400-406, 1999.

HAHN, J. et al. Ginsenosides inhibit capsaicin-activated channel in rat sensory neurons. **Neurosci Lett.** v. 287, n. 1, p. 45-48, 2000.

HALL, T. et al. Evaluation of consistency of standardized Asian ginseng products in the ginseng evaluation program. **Herbal Gram.** v. 52, p. 31-45, 2001.

HALPERT, A. et al. Clinical response to tricyclic antidepressants in functional bowel disorders in not related to dosage. **Am J Gastroenterol.** v. 100, n. 3, p. 664-671, 2005.

- HALVORSON, H.A.; SCHIETT C.D.; RIDDLE, M.S. Posinfectious irritable bowel syndrome: a meta-analysis. **Am J Gastroenterol.** v.101, n.8, p.1894-1899, 2006.
- HAMMERLE, C. W.; SURAWICZ, C. M. Updates on treatment of irritable bowel syndrome. **World J Gastroenterol.** v. 14, n. 17, p. 2639-2349, 2008.
- HONG, B. et al. A double-blind crossover study evaluating the efficacy of Korean red ginseng in patients with erectile dysfunction: a preliminary report. **J Urol.** v. 168, n. 5, p. 20-21, 2002.
- HYPHANTS, T. et al. Psychodynamic interpersonal therapy and improvement in interpersonal difficulties in people with severe irritable bowel syndrome. **Pain.** v. 145, n. 1, p. 196-203, 2009.
- JACKSON, J. L. et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. **Am J Med.** v. 108, n.1, p. 65-72, 2000.
- JONES, M. P. et al. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. **Neurogastroenterol Motil.** v. 18, n.2, p. 91-103, 2006.
- KALANTAR, J. S. et al. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a prospective study. **GUT.** v. 52, p. 1703-1707, 2003.
- KANEKO, H.; NAKANISHI, K. Proof of the mysterious efficacy of ginseng: basic and clinical trials, clinical effects of medical ginseng, Korean red ginseng, specifically, its anti-stress action for prevention of disease. **J Pharmacol Sci.** v. 95, n. 2, p. 158-162, 2004.
- KIEFER, D.; PANTUSO, T. *Panax ginseng*. **Am Fam Physician.** v. 68, n. 8, p. 1539-1542, 2003.
- KIM, Y. C. et al. Ginsenosides Rb1 and Rg3 protect cultured rat cortical cells from glutamate-induced neurodegeneration. **J Neurosci Res.** v. 54, n.1, p. 123, 1998.
- KIM, Y. C. et al. Transgenic *Panax ginseng* inhibits the production of TNF-alpha, IL-6, and IL-8 as well as COX-2 expression in human mast cells. **Am J Chin Med.** v. 35, p. 329-339, 2007.
- KOROLKOVAS, A. Fármacos Psicotrópicos-antidepressivos. In: **Dicionário Terapêutico Guanabara**, ed. 1998/1999. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p.3.11-3.13.
- KUMAR, D.; WINGATE, D. L. The irritable bowel syndrome: a paroxysmal motor disorder. **Lancet.** v. 2, n. 8462, p. 973-977, 1985.
- KUNTZE, L.B. et al. Estudo comparativo dos efeitos do extrato de Ginkgo biloba L. e Panax ginseng C.A. Meyer na reprodução de ratos machos e fêmeas Wistar. **Rev Bras Plantas Med.** v.14, n.1, p. 34-42, Botucatu, SP. 2012.
- LACKNER, J. M. et al. Psychological treatments for irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. **J Consult Clin Psychol.** v. 72, p. 1100-1113, 2004.
- LAYER, P.; KELLER, J.; MUELLER-LISSNER, S. Tegaserode: long-term treatment for irritable bowel syndrome patients with constipation. **Digestion.** v. 71, n. 4, p. 238-242, 2005.

- LEA, R.; WHORWELL, P. J. Quality of life on irritable bowel syndrome. **Pharmacoeconomics**. v. 19, n. 6, p. 643-653, 2001.
- LEMBO, T. et al. Symptoms and visceral perception in patients with pain-predominant irritable bowel syndrome. **Am J Gastroenterol**. v. 94, n. 5, p. 1320-1326, 1999.
- LESBROS-PANTOFLICKOVA, D. et al. Meta-analysis: the treatment of irritable bowel syndrome. **Aliment Pharmacol Ther**. v.20, p. 1253-1269, 2004.
- LEUNG, K. W. et al. Angiomodulatory and neurological effects of ginsenosides. **Curr Med Chem**. v. 14, n. 12, p. 1371-1380, 2007.
- LEVY, R. et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. **Gastroenterology**. v. 130, n. 5, p. 1447-1458, 2006.
- LEWIN, G.R.; BARDE, Y.A. Physiology of the neurotrophins. **Annu Rev Neurosci**. v. 19, p. 289-317, 1996.
- LIAO, B.; NEWMARK, H.; ZHOU, R. Neuroprotective effects of ginseng total saponin and ginsenosides Rb1 and Rg1 on spinal cord neurons in vitro. **Exp Neurol**. v. 173, n. 2, p. 224-234, 2002.
- LIAO, Y. C. Acupuncture treatment for 132 cases of irritable bowel syndrome. **Clin J Acupunct Moxibustion**. v. 16, n. 6, p. 13, 2000.
- LIM, B. et al. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. **Cochrane Database Syst Rev**. v.4, p. CD 005111, 2006.
- LIU, X. et al. Down-regulation of L-type calcium channels in inflamed circular smooth muscle cells of the canine colon. **Gastroenterology**.v. 120, p. 480-489, 2001.
- LU, W. et al. Chinese herbal medicine for irritable bowel syndrome. **JAMA**. v. 282, n. 11, p. 1035-1037, 1999.
- LYSY, J. et al. Topical capsaicin – a novel and effective treatment for idiopathic intractable pruritus ani: a randomised, placebo controlled, crossover study. **Gut**. v. 52, p. 1323-1326,2003.
- MacLENNAN, A. H.; WILSON, D. H.; TAYLOR, A. W Prevalence and cost of alternative medicine in Australia. **Lancet**. v. 347, n. 9001, p. 569-573, 1996.
- MADISCH, A. et al. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center trial. **Aliment Pharmacol Ther**. v. 19, n. 3, p. 271-279, 2004.
- MARGER, F. et al. T-type calcium channels contribute to colonic hypersensitivity in a rat model of irritable bowel syndrome.**Proc Nat Acad Sci USA**. v. 108, n. 27, p. 11268-11273, 2011.
- MARSHALL, J. K.et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. **Gastroenterology**. v.131, p. 445-450, 2006.

MAWE, G. M.; COATES, M. D.; MOSES, P. L. Review article: intestinal serotonin signaling in irritable bowel syndrome. **Aliment Pharmacol Ther.** v. 23, n.8, p. 1067-1076, 2006.

MAYER, E.A.; GEBHART, G.T. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. **Gastroenterology.** v. 107, p.271-293, 1994.

MAYER, G. A.; NALIBOFF, B. D.; CRAIG, A. D. Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional disorders. **Gastroenterology.** v. 131, p. 1925-1942, 2006.

McELHANEY, J. E. et al. A placebo-controlled trial of a proprietary extract of North American ginseng (CVT-EOO2) to prevent acute respiratory illness in institutionalized older adults. **J Am Geriatr Soc.** v. 52, n.1, p. 13-19, 2004.

MCGIVERN, J. G. Pharmacology and drug discovery for T-type calcium channels. **CNS Neurol Disord Drug Targets.** v. 5, n. 6, p. 587-603, 2006.

MEARIN, F.; PERELLÓ, A.; BALBOA, A. Síndrome del intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal: ¿alguna conexión? **Gastroenterol Hepatol.** v. 32, n.5, p. 364-372, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. **Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem** (Princípios e Diretrizes) publicada em 28 de agosto de 2009. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília (DF).

MOGIL, J. S. et al. Ginsenoside Rf, a trace component of *ginseng* root, produces antinociception in mice. **Brain Res.** v. 792, n. 2, p. 218-228, 1998.

MULLER-LISSNER, S. A.; FUMAGALLI, I.; BARDHAN, K. D. Tegaserode: a receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain and constipation. **Aliment Pharmacol Ther.** v.15, p. 1655-1666, 2001.

NAH, J. J. et al. Effect of ginsenosides, active components of ginseng, on capsaicin-induced pain-related behavior. **Neuropharmacology.** v. 39, n. 11, p. 2180-2184, 2000.

NAH, S. Y.; MCCLESKEY, E. W. Ginseng root extract inhibits calcium channels in rat sensory neurons through a similar path, but different receptor, as mu-type opioids. **J Ethnopharmacol.** v. 42, n. 1, p. 45-51, 1994.

NEMMANI, K. V.; RAMARAO, P. Role of benzodiazepine-GABAA receptor complex in attenuation of U-50, 488H-induced analgesia and inhibition of tolerance to its analgesia by ginseng total saponin in mice. **Life Sci.** v. 70, n. 15, p. 1727-1740, 2002.

NEMMANI, K. V.; RAMARAO, P. Ginsenoside Rf potentiates U-50, 88H-induced analgesia and inhibits tolerance to its analgesia in mice. **Life Sci.** v. 72, n. 7, p. 759-768, 2003.

O'MALLEY, D. et al. Do interactions between stress and immune responses lead to symptom exacerbations in irritable bowel syndrome. **Brain Behav Imm.** v.25, n.7, p.1313-1341, 2011.

OUYANG, H.; CHEN, J. D. Z. Review article: therapeutic roles of acupuncture in functional gastrointestinal disorders. **Aliment Pharmacol Ther.** v. 20, p. 831-841, 2004.

- PAN, F. et al. Effect of Tongxie Yaofang Granule in treating diarrhea-predominate irritable bowel syndrome. **Chin J Integr Med.** v. 15, p. 216-219, 2009.
- PANWAR, M. et al. Evaluation of chemopreventive action and antimutagenic effects of the standardized *Panax ginseng* extract, EFLA400, in Swiss albino mice. **Phytother Res.** v. 19, p. 65-71, 2005.
- PASSOS, M.C.F. Síndrome do intestino irritável – ênfase ao tratamento. **JBG.** v.6, n.1, p.12-18, 2006.
- PATRICK, D. L. et al. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome. Development and validation of a new measure. **Dig Dis Sci.** v. 43, n. 2, p. 400-411, 1998.
- PEREZ-REYES, E. Molecular Physiology of low-voltage-activated t-type calcium channels. **Physiol Rev.** v.83, n.1, p.117-161, 2003.
- PIMENTEL, M. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: IBS vs healthy controls (not historical definitions). **GUT.** v.57, p. 1334-1335, 2008.
- POYNARD, T.; REGIMBEAU, C.; BENHAMOU, Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. **Aliment Pharmacol Ther.** v. 15, n. 3, p. 355-361, 2001.
- QUILICI, F. A. Tratamento. In: QUILICI, F. A. **Síndrome do intestino irritável: visão integrada ao Roma III.** 2. ed. São Paulo: Segmento Farma, 2008. p. 102-132.
- RADAD, K. et al. Use of ginseng in medicine with emphasis on neurodegenerative disorders. **J Pharmacol Sci.** v. 100, n. 3, p. 175-186, 2006.
- RAHIMI, R.; ABDOLLAHI, M. Herbal medicines for the management of irritable bowel syndrome: A comprehensive review. **World J Gastroenterol.** v. 18, n. 7, p. 589-600, 2012.
- RAMARAO, P.; BHARGAVA, H. N. Antagonism of the acute pharmacological actions of morphine by *panax ginseng* extract. **Gen Pharmacol.** v. 21, n. 6, p. 877-880, 1990.
- REGE, N.; THATTE, U.; DHANUKAR, S. Adaptogenic properties of six rasayana herbs used in Ayurvedic medicine. **Phytother Res.** v. 13, p. 275-291, 1999.
- RHIM, H. et al. Ginseng and ginsenoside Rg3, a newly identified active ingredient of ginseng, modulate Ca²⁺ channel currents in rat sensory neurons. **Eur J Pharmacol.** v. 436, n. 3, p. 151-158, 2002.
- SAITO, Y. A.; SCHOENFELD, P.; LOCKE, G. R. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. **Am J Gastroenterol.** v. 97, p. 1910-1915, 2002.
- SALLON, S. et al. A novel treatment for constipation-predominant irritable bowel syndrome using Padma Lax, a Tibetan herbal formula. **Digestion.** v. 65, n. 3, p. 161-171, 2002.

- SANTICIOLI, P. et al. Antimuscarinic, calcium channel blocker and tachykinin NK2 receptor antagonist actions of otilonium bromide in the circular muscle of guinea-pig colon. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.** v. 359, n. 5, p. 420-427, 1999.
- SANTOSA, S.; FARNWORTH, E.; JONES, P.J.H. Probiotics and their potential health claims. **Nutr Rev.** v. 64, n.6, p.265-274, 2006.
- SCHANG, J.C.; DEVROEDE G.; PILOTE M. Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection. **Dis Colon Rectum.**v.36, n. 4, p. 330-336.
- SCHULZ, V.; HÄNSEL, R.; TYLER, V. E. **Fitoterapia racional: um guia para as ciências da saúde.** São Paulo: Manole, 2002.
- SHEN, Yi-Hao A.; NAHAS, R. Complementary and alternative medicine for treatment of irritable bowel syndrome. **Can Fam Physician.** v. 55, n. 2, p.143-148, 2009.
- SHERGIS, J.L. et al. Panax ginseng in randomised controlled trials: A systematic review. **Phytother Res.** v. 27, n.7, p. 949-965, 2013.
- SHIN, Y, H. et al. Ginsenosides that produce differential antinociception in mice. **Gen Pharmacol.** v. 32, n. 6, p. 653-659, 1999.
- SILVEIRA, P. F.; BANDEIRA, M. A. M.; ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Rev Bras Farmacogn.**v.18, n. 4, Brasília – DF,out. 2008.
- SIMÕES, C. M. O.; ALEXANDRE, R. F.; BAGATINI, F. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos á base de ginkgo ou ginseng. **Rev Bras Farmacogn.**v. 18, n. 1, p. Jan./Mar. 2008.
- SIMÕES, C. M. O.et al. **Plantas da Medicina Popular do Rio Grande do Sul.** 5.ed. Porto Alegre: Ed. Universidade/UFRGS, 1998.
- SONKUSARE, S.et al. Vascular calcium channel and high blood pressure: Pathophysiology and therapeutic implications. **Vascul Pharmacol.** v.44, n.3, p.131-142, 2006.
- SPIEGEL, B.M. Questioning the bacterial overgrowth hypothesis of IBS: an epidemiologic and evolutionary perspective. **Clin Gastroenterol Hepatol.** v.9, n.6, p.461-469, 2011.
- SPILLER, R., GARSEED, K. Postinfectious irritable bowel syndrome. **Gastroenterology.** v.136, p.1979-1988, 2009.
- SPILLER, R.C. et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. **Gut.**v. 47, p. 804-811, 2000.
- SPINELLI, A. Irritable bowel syndrome. **Clin Drug Investig.** v. 27, n. 1, p. 15-33, 2007.
- STREGE, P.R. et al. Otilonium bromide inhibits calcium entry through L-type calcium channels in human intestinal smooth muscle. **Neurogastroenterol Motil.** v.16, n.2, p. 167-173, 2004.

- SUH, H. W. et al. Modulatory role of ginsenosides injected intrathecally or intracerebroventricularly in the production of antinociception induced by kappa-opioid receptor agonist administered intracerebroventricularly in the mouse. **Planta Medicine**. v.66, n. 5, p. 412-417, 2000.
- SUH, S. et al. Effects of red ginseng upon postoperative immunity and survival in patients with stage III gastric cancer. **Am J Chin Med**. v. 30, p. 483-494, 2002.
- SUN, W. M.; READ, N. W.; VERLINDEN, M. Effects of loperamide oxide on gastrointestinal transit time and anorectal function in patients with chronic diarrhoea and faecal incontinence. **Scand J Gastroenterol**. v. 32, n.1, p. 34-38, 1997.
- SUNG, J. J. Y. Acupuncture for gastrointestinal disorders: myth or magic. **Gut**. v. 51, p. 617-619, 2002.
- SUZUKI, Y.; HIKINO, H. Mechanism of hypoglycaemic activity of panaxans. A and B, glycans of *Panax ginseng* roots: effects on plasma level, secretion, sensitivity and binding of insulin in mice. **Phytother Res**. v. 3, p. 20-24, 1989.
- TAKAHASHI, T. Acupuncture for functional gastrointestinal disorders. **J Gastroenterol**. v. 41, p. 408-417, 2006.
- THABANE, M.; MARSHALL, J.K. Post- infectious irritable bowel syndrome. **World J Gastroenterol**.v.7, n.15, p. 3591-3596, 2009.
- THEOPHILO, I.P.P.; GUIMARÃES, N.E. Tratamento com probióticos na síndrome do intestino irritável. **Com Ciências Saúde**. v.19, n.3, p. 271-281, 2008.
- THOMPSON, W. G. Clinical approach to irritable bowel syndrome a six-point management strategy. In: CORAZZIARI, E. **Approach to the patient with chronic gastrointestinal disorders**. Milano: Messagi, 1999.p. 323-329.
- TODE, T. et al. Effects of Korean red ginseng on psychological functions on patients with severe climacteric syndromes. **Int J Gynecol Obstet**. v. 67, p. 169-174, 1999.
- VALENZUELA, J.et al. Un consenso latinoamericano sobre el síndrome del intestino irritable. **Gastroenterol Hepatol**.v. 27, n. 5, p. 325-343, 2004.
- VANNER, S. J. et al. Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. **Am J Gastroenterol**. v. 94, n. 10, p. 2912-2917, 1999.
- VERNE, G.N.; SEN A.; PRICE D.D. Intrarectal lidocaine is an effective treatment for abdominal pain associated with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. **J Pain**.v. 6, p. 493-496, 2005.
- VILLANI, A.C. et al. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. **Gastroenterology**.v.138, p.1502-1513, 2010.
- VOCES, J. et al. Administração de Ginseng protege músculo esquelético de estresse oxidativo induzido pelo exercício agudo em ratos. **Rev Bras Pesq Med Biolog**. v. 37, n. 12, Ribeirão Preto, dez. 2004.

- VUKSAN, V. et al. American ginseng (*Panax quinquefolius* L) reduces post prandial glycemia in nondiabetic subjects with type 2 diabetes mellitus. **Arch Intern Med.** v. 160, p. 1009-1013, 2000.
- WANG, L.H., FANG, X.C., PAN, G.Z., Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. **Gut.** v. 53, p.1096-1101, 2004.
- WEGENER, J. W. et al. Control of intestinal motility by the Ca(v)1.2 L-type calcium channel in mice. **FASEB J.**v. 20, p. 1260-1262, 2006.
- WGO Global Guideline. **Irritable bowel syndrome.** World Gastroenterology Organization, April 2009.
- WHITEHEAD, W.E. et al. Existence of irritable bowel syndrome supported by factor analysis of symptoms in two community samples. **Gastroenterology.** v. 98, n. 2, p. 336-340, 1990.
- WHITEHEAD, W.E. et al. Learned illness behavior in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer. **Dig Dis Sci.** v. 27, n. 3, p. 202-208, 1982.
- WHORWELL, P. J. Behavioral therapy for IBS. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol.** v. 6, n. 3, p. 148-149, 2009.
- WINSTON, D.; MAIMES, S. **Adaptogens:** herbs for strength, stamina and stress relief. [s.l.]: Healing Arts Press, 2007.
- WONG, E. et al. Development of a questionnaire to measure quality of life in patients with irritable bowel syndrome. **Eur J Surg.** v. 583, p. 50-56, 1998.
- WOOD, J.N. Recent advances in understanding molecular mechanisms of primary afferent activation. **Gut.** v. 53: ii9-12, 2004.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Monographs on selected medicinal plants. Geneva: World Health Organization; 2001.
- YIANGOU, Y. et al. Voltage-gated ion channel Nav1.7 innervation in patients with idiopathic rectal hypersensitivity and paroxysmal extreme pain disorder (familial rectal pain). **Neurosci Lett.**v. 427, n. 2, p. 77-82, 2007.
- YOON, S. R. et al. Ginsenosides induce differential antinociception and inhibit substance P induced-nociceptive response in mice. **Life Sci.** v. 62, n. 21, p. 319-325, 1998.
- YOON, M.H. et al. Analgesic effect of intrathecal ginsenosides in a murine boner cancer pain. **Korean J Pain.** v.23, n. 4, p.230-235, 2010.
- YUAN. C. S.; DEY, L. Multiple effects of American Ginseng in clinical medicine. **Am J Chin Med.** v. 29, n. 3-4, p. 567-569, 2001.
- YUN, T.K. Brief introduction of *Panax ginseng* C.A. Meyer. **J Korean Med Sci.**v. 16, p. S3-5, 2001.
- ZAMPONI, G. W. et al. Role of voltage-gated calcium channels in ascending pain pathways. **Brain Res Rev.**v. 60, p. 84-89, 2009.

ZHOU, W. et al. Molecular mechanisms and clinical applications of ginseng root for cardiovascular disease. **Med Sci Mon.** v. 10, p. 187-192, 2004.

ANEXOS

ANEXO A



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA - UFPB
 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO WANDERLEY - HULW
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES
 HUMANOS - CEP**

CERTIDÃO

Com base na Resolução nº 196/96 do CNS/MS que regulamenta a ética da pesquisa em seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley - CEP/HULW, da Universidade Federal da Paraíba, em sua sessão realizada no dia 25/05/2010, após análise do parecer do relator, resolveu considerar **APROVADO** o projeto de pesquisa intitulado **ENSAIO CLÍNICO COM O EXTRATO OBTIDO DAS RAÍZES DE PANAX GINSENG C. A. MEYER NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL** Protocolo CEP/HULW nº. 287/10, FOLHA DE ROSTO Nº 339487, do pesquisador **HERALDO ARCELA DE CARVALHO ROCHA**.

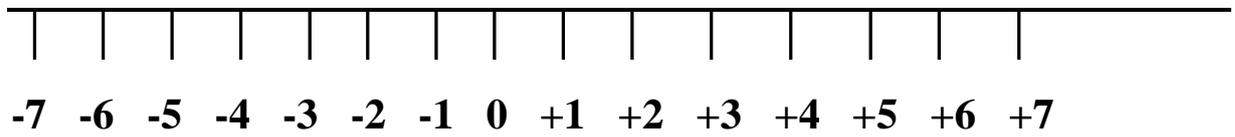
Solicitamos enviar ao CEP/HULW, no final da pesquisa, uma cópia desta certidão e da pesquisa, em CD, para emissão da certidão para publicação científica.

João Pessoa, 08 de novembro de 2010.

Iaponira Cortez Costa de Oliveira
 Coordenadora do Comitê de Ética
 em Pesquisa - CEP/HULW

Profª Drª Iaponira Cortez Costa de Oliveira
 Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa-HULW

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley-HULW - 4º andar. Campus I - Cidade Universitária.
 Bairro: Castelo Branco - João Pessoa - PB. CEP: 58051-900 CNPJ: 24098477/007-05
 Fone: (83) 32167302 - Fone/fax: (083)32167522 E-mail - cephulw@hotmail.com

ANEXO B**Escala de Likert****Paciente:**

ANEXO C



CERTIFICADO DE ANÁLISE DO CONTROLE DA QUALIDADE

Página 17/25
Impressão 15/02/12 14:37

NF. 239.078 de 15/02/2012

Autorização de Funcionamento M.S.: 1.01284-7

Autorização Especial de Funcionamento M.S.: 1.20182-2

Gersony Vermelha

Insumo: **PANAX GINSENG EXTRATO SECO**

Lote : C20110809 #3 Origem : China Fabric : 09/08/2011
Lote Fab: C20110809 Procedencia : China Validade : 08/08/2014
Formula : PM :
DCB : DCI : CAS : Frac: 604272 24/01/2012

Categoria Terapeutica: **FITOTERAPICO**

Ensaio	Especificação	Resultado
* DESCRIÇÃO	PÓ FINO AMARELO CLARO, COM SABOR E ODOR CARACTERISTICOS	DE ACORDO
* PERDA P/SECAGEM	MÁXIMO 5,0%	2,14%
* METAIS PESADOS	MÁXIMO 10 ppm	0 ppm
* DOSEAMENTO	MÍNIMO 20,0% DE GINSENOSEIOS TOTAIS	26,66%
* DENSIDADE	40-60 g/100mL	57,6 g/100mL
* CINZAS	MÁXIMO 7,0%	0,72%
* TAMANHO	PARTÍCULA: NÃO MENOS QUE 100% PASSA POR MALHA 80	DE ACORDO
* MICROBIOLOGIA	CONTAGEM TOTAL: < 10 ³ UFC/g	< 10 UFC/g
*	LEVEDURAS E BOLORES: < 10 ² UFC/g	< 10 UFC/g
*	PSEUDOMONAS AERUGINOSA: AUSENTE	AUSENTE/ 1g
*	STAPHYLOCOCCUS AUREUS: AUSENTE	AUSENTE/ 1g
*	SALMONELLA sp: AUSENTE	AUSENTE/ 1g
*	COLIFORMES TOTAIS: AUSENTE	AUSENTE/ 1g
*	COLIFORMES FECAIS (E. COLI): AUSENTE	AUSENTE/ 1g
	ENSAIOS ADICIONAIS REALIZADOS PELO FABRICANTE	
ARSÊNICO (As)	MÁXIMO 2 ppm	DE ACORDO
CHUMBO (Pb)	MÁXIMO 2 ppm	DE ACORDO

MONOGRAFIA : MÉTODO DO FABRICANTE
MICROBIOLOGIA CUMPRE COM USP 34 E LAUDO DO FABRICANTE
NOMENCLATURA : PANAX GINSENG EXTRATO SECO
OBSERVAÇÃO : FONTE BOTÂNICA: Panax ginseng C.A. Meyer
PARTE USADA: FOLHAS E HASTE
SOLVENTE EXTRATOR: ETANOL E ÁGUA

Ficha de Segurança

SEGURANÇA : ARMAZENAR EM RECIPIENTES HERMÉTICOS, AO ABRIGO DO CALOR, LUZ E UMIDADE

Parecer Técnico : DENTRO DOS ITENS PESQUISADOS, O LOTE CUMPRE COM AS ESPECIFICACOES

QBS: (*)Os ensaios assinalados foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade DEG/FAGRON e os demais estão em conformidade com o Certif.de Análise do Fab

B.R.
Bárbara R. Queiroz
C.R.F.: 2804

K.C.
Dra. Kelly Cristina de Lima Oliveira
Farmacêutica Responsável Técnica
CRF-SP: 52.472

Dra. Cláudia Aparecida Zivieri da Silva
Farmacêutica Responsável Técnica Substituta
CRF-SP: 33.448

As assinaturas são válidas somente quando acompanhadas de nota fiscal

Deg Importação de Produtos Químicos Ltda.

Rua: Jupari, 775 / 779 / 803 - Cep 04348-070 - Jd. Oriental - São Paulo - SP
Tel.: 11 5033-3700 - Fax: 11 5033-3711 - deg@deg.com.br - www.deg.com.br / www.fagron.com.br / www.compoundingmatters.com

APÊNDICES

APÊNDICE A

FICHA CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO DE SII

Data ____/____/____

1. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome: _____ Idade: _____

Prontuário n°: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ Estado civil: _____

Profissão: _____ Naturalidade: _____

Procedência: _____ Nível escolar: _____

Renda familiar: _____

Sexo: () F () M

Cor: () Branca () Não branca

2. SII

Tempo de doença: _____

Manifestações clínicas (segundo critérios do Consenso de Roma III)

- () Dor abdominal
- () Obstipação
- () Diarreia
- () Alternância do hábito intestinal
- () Distensão abdominal
- () Meteorismo intestinal
- () Esforço para evacuar
- () Urgência para evacuar
- () Sensação de evacuação incompleta

Exame físico:

Exames complementares:

Hemoglobina:

Hematócrito:

Leucograma:

PCR:

TSH:

Teste de tolerância a lactose:

Parasitológico das fezes:

Pesquisa de sangue oculto (fezes):

Colonoscopia (> 50 anos):

Doenças associadas:

Medicação em uso (dose):

Passado terapêutico em relação à SII:

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: ENSAIO CLÍNICO COM O EXTRATO OBTIDO DAS RAÍZES DE *PANAX GINSENG* C. A. MEYER NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

Investigador principal: Heraldo Arcela de Carvalho Rocha/CRM-PB: 3304. Orientadora: Prof^a Dr^a Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz.

Informações sobre a pesquisa:

A síndrome do intestino irritável (SII) afeta principalmente mulheres entre 30 e 50 anos, causando dor ou desconforto abdominal contínuos ou recorrentes, geralmente localizados no abdome inferior, ocorrendo, no mínimo, três dias por mês nos últimos três meses e que apresentem pelo menos duas das três características: alívio com as evacuações; início associado às mudanças na frequência das evacuações; início da dor associado com alteração na forma e na aparência das fezes. Podem-se observar outros sintomas, como urgência evacuatória, sensação de evacuação incompleta, presença de muco nas fezes e distensão abdominal.

O tratamento inclui: dieta específica e medicamentos que possam trazer alívio da dor e/ou melhorar o ritmo intestinal. A trimebutina está entre os medicamentos mais usados no tratamento, porém nem todos os pacientes melhoram com o seu uso.

Sabendo da necessidade de novas opções de tratamento para esse grupo de doentes, este estudo tem como objetivo geral testar o extrato das raízes do *Panax ginseng* no tratamento dos sintomas em pacientes com SII. *Panax ginseng* é uma planta já comercializada e utilizada pela população há centenas de anos como tônico, para tratamento de fadiga, entre outras ocorrências. Já foi testada em animais de laboratório e pacientes saudáveis e doentes, mesmo em doses muito altas. Seu uso por período de até três meses contínuos não prejudicou a saúde das pessoas. Entretanto, ainda não se conhece a eficácia terapêutica desse produto na síndrome do intestino irritável.

O estudo terá dois grupos. Um grupo receberá a trimebutina e o outro receberá *Panax ginseng*, na dose já utilizada pela população. O paciente poderá ser alocado em qualquer um desses grupos.

Na consulta introdutória, os pacientes serão examinados e responderão a um questionário sobre seu estado clínico. Deverão vir consultar-se uma semana após o primeiro dia do tratamento, e posteriormente com 30 e 60 dias após a consulta inicial, num total de quatro visitas ao médico. Todos receberão a medicação do investigador gratuitamente e não devem tomar nenhum tipo de medicamento para dor sem orientação do médico-pesquisador.

Este estudo envolve o uso de medicamentos, a participação dos pacientes é voluntária, e não é condição para que receba o tratamento médico nesta Instituição após o término do estudo.

Seu nome ficará resguardado, mas os dados da pesquisa deverão ser publicados sem identificação dos pacientes participantes. Todos os dados deste estudo serão documentados e mantidos confidencialmente. Como a participação é voluntária, o paciente pode abandonar o estudo a qualquer momento, desde que se sinta prejudicado por quaisquer motivos. Não receberá compensação financeira por eventuais injúrias que possam ocorrer, mas não será privado de seus direitos legais agindo desta forma.

O paciente será informado de qualquer alteração no estudo e ficará ciente de que os médicos que estão conduzindo este estudo são capacitados e bem treinados. Se tiver qualquer dúvida ou desejar fazer perguntas relativas a este estudo ou aos seus direitos, no que diz respeito à participação, ou se houver algum sintoma ou sinal associados com a pesquisa, deverá contatar o Dr. Heraldo Arcela de C. Rocha, através dos números: (83)-3216-7243 / 9121-9302.

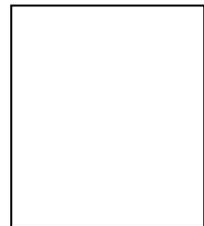
Eu concordo em seguir as instruções das pessoas que estão conduzindo e monitorizando este estudo, de forma a obter o máximo de benefícios da atenção médica oferecida por esta pesquisa. Se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Por meio deste instrumento, estou sendo informado(a), com detalhes, sobre o estudo acima e resolvi dele participar. Declaro que li atentamente o documento em anexo: “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”, e aceito participar do estudo.

Local e data

Ass. do paciente ou responsável legal:

Ass. do pesquisador:

Testemunha (em caso de analfabeto):



APÊNDICE C

**QUESTIONÁRIO SOBRE EFEITOS ADVERSOS (SIM=1 E NÃO=ZERO),
RESPONDIDO PELO PACIENTE COM AUXÍLIO DO PESQUISADOR:**

Anticolinérgicos	1ª semana	4ª semana	8ª semana
Boca seca			
Borramento da visão			
Prisão de ventre			
Gastrintestinais			
Náuseas			
Vômitos			
Diarreia			
Cardiovasculares			
Queda de pressão			
Aumento da pressão			
Psiquiátricos			
Sonolência			
Insônia			
Agitação			
Neurológicos			
Tonturas			
Cefaleia			
Cutâneos			
Manchas			
Outros (descrever)			