

CHRISTIANE ISHIKAWA RAMOS

**EFEITO DOS ÓLEOS DE OLIVA E LINHAÇA NO TRATAMENTO DA
CONSTIPAÇÃO INTESTINAL DOS PACIENTES COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA EM HEMODIÁLISE**

Dissertação apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – Escola Paulista de Medicina para
obtenção do título de Mestre em Ciências

São Paulo

2014

CHRISTIANE ISHIKAWA RAMOS

**EFEITO DOS ÓLEOS DE OLIVA E LINHAÇA NO TRATAMENTO DA
CONSTIPAÇÃO INTESTINAL DOS PACIENTES COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA EM HEMODIÁLISE**

Dissertação apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – Escola Paulista de Medicina para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lilian Cuppari

Coordenador do Programa de Pós-graduação em
Nutrição: Prof. Dr. Mauro Batista de Moraes

São Paulo

2014

Ramos, Christiane Ishikawa

Efeitos dos óleos de oliva e linhaça no tratamento da constipação intestinal de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise / Christiane Ishikawa Ramos – São Paulo, 2014.

Tese (mestrado) – Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Título em inglês: The effects of olive oil and flaxseed oil for the treatment of constipation in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis.

1.Constipação 2.Diálise 3.Doença intestinal 4.Doença renal crônica 5.Sintomas intestinais

Este trabalho teve apoio financeiro da Fundação de Amparo à pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e da Fundação Oswaldo Ramos

CHRISTIANE ISHIKAWA RAMOS

EFEITO DOS ÓLEOS DE OLIVA E LINHAÇA NO TRATAMENTO DA
CONSTIPAÇÃO INTESTINAL DOS PACIENTES COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA EM HEMODIÁLISE

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mauro Batista de Moraes

Prof. Dr. Sérgio Draibe

Prof^a. Dr^a. Rosangela Passos de Jesus

Prof^a.Dr^a. Carla Maria Avesani (suplente)

Dedicatória

Dedico este trabalho àquele que me deu e que me dá a vida.

Meu amado pai...

Agradecimientos

À minha orientadora **Profª Drª Lilian Cuppari,**

A coisa mais difícil de traduzir em palavras são os sentimentos que construímos e cultivamos em nossa jornada. Mais difícil ainda quando estes se misturam entre o carinho, a amizade, o respeito, o companheirismo e a admiração. A maneira como conduz seu trabalho e sua vida, apesar de todos os obstáculos que atravessam seu caminho, é inspiradora. Você é um exemplo de força, perseverança e humildade.

Obrigada por ter, um dia, acreditado e confiado em mim.

Obrigada por ter me dado a oportunidade de lhe ter como parte da minha vida.

Obrigada por fazer de mim uma profissional e acima de tudo, uma pessoa melhor.

Com você, cada dia de convivência significa novos aprendizados que, com certeza, levarei para sempre!!!

À família,

Pela ausência-presente, pela saudade que deixei, pelos momentos que perdi...

Aos meus pais **João Cezar** e **Fujiko**, por fazerem de mim a pessoa sou, por depositarem suas esperanças em meu futuro e pelas renúncias que fizeram para que hoje eu pudesse alcançar esta vitória. Minha felicidade é poder-lhes oferecer mais um motivo de orgulho. A vocês, todo o meu amor e minha eterna gratidão!!!

À minha vizinha **Nina**, saudade mais dolorida, meu exemplo de vida...

À toda minha amada família que, quando perto, fazem a distância tornar-se pequena. Especialmente às tias **Mary**, **Mika**, **Jú** e **Célia**, que sempre estiveram ao meu lado e acreditaram em mim...

À minha prima **Vanessa** pelo amor e por fazer-me sentir tão especial. Você é o meu orgulho!

À minha paixão, **Vitor**, que todos os dias me lembra do quanto sou capaz e o quanto ainda posso alcançar... Obrigado pela paciência e amor que a mim dedica. Obrigada por ser esta pessoa única e tão especial. Sem você a vida teria menos sentido. Amo demais!

Àqueles que com muito carinho me adotaram: minha sogra **Maria das Graças**, meus cunhados **Lisa** e **Iuri**, meus concunhados **Álvaro** e **Karine**, meus lindos e amados sobrinhos **Yan**, **Alvinho** e **Bernardo**. A vida tornou-se mais colorida depois que os conheci...

À **Marcos** e **Marília**. Mais do que amigos, vocês fazem parte da minha família. Obrigada por tudo o que fizeram e fazem por mim.

Aos amigos,

Àqueles que por esses anos deixei... Difícil nomeá-los neste espaço restrito. Apesar da distância vocês estão e sempre estarão presentes em meu coração...

À **Rackel** e **Gizely** pelo carinho e paciência que semeiam à harmonia do nosso lar.

À "**Rai**", "**Marion**", "**Lalá**" e "**Fê**". Pensei em dedicar a cada uma de vocês um parágrafo especial, mas nossas histórias ao longo destes anos estão tão entrelaçadas que não consigo narrá-las separadamente. Vocês tornam meus dias mais alegres com os risos, abraços, com o ombro amigo nos momentos de desabafo e com os aprendizados diários... Obrigada pelo companheirismo, apoio, carinho, paciência e confiança! Vocês são muito especiais!!!

À **Maria**. Impossível descrever um ser humano tão singular! Agradeço muito por ter tido a oportunidade de ter convivido diariamente com você durante minha especialização, assim como sinto muito sua ausência no nosso dia-a-dia... Você nos inspira com seu entusiasmo e dedicação no estudo da doença renal.

À **Danilo** por ser um exemplo de ser humano. Obrigada pela companhia, atenção, paciência e por contribuir com o meu conhecimento científico.

À **Rebeca**, **Gizely**, **Priscila**, **Mônica**, **Thiago**, **Ana Paula**, **Andréia**, **Thalita** e **Tarcísio**. Cada palavra dita e ouvida me impulsionam para que eu lute pelo sonho de tornar-me uma educadora. Obrigada pelo aprendizado mútuo e paciência.

Ao **Grupo da Litíase** que muito contribuiu para minha formação profissional. Especialmente à Profª Drª **Ita**, pelos conhecimentos transmitidos e confiança em mim depositada, e **Larissinha**, pela amizade além da casinha.

Às "**Lilietes old generation**". Apesar de muitas não estarem presentes no convívio diário, vocês farão parte da história de todos que passarem pela casinha, pela marca e amor que por aqui deixaram... É muita responsabilidade manter este lugar tão especial quando era para vocês... Especialmente à **Flávia** que sempre demonstrou muito carinho por mim e confiança no meu trabalho.

Agradecimentos especiais,

À **Aline, Daniela e Giovana** pela contribuição no desenvolvimento deste trabalho.

Aos **professores e colegas da Universidade Federal da Bahia** por me darem a base para que eu pudesse trilhar o meu caminho. Devo também a vocês a profissional que hoje sou.

Às queridas Dr^a **Maria Eugênia** e enfermeira **Silvia Manfredi** pela dedicação prestada à Fundação e carinho que transmitem à nossa equipe. Vocês também são para mim fontes de inspiração.

A todos os **funcionários da Fundação Oswaldo Ramos** que, cada um com sua função e maneira, nos ajudam no desenvolvimento diário do nosso trabalho.

Aos **pacientes** portadores de doença renal crônica,

Pelos sorrisos em meio às dificuldades, por compartilharem conosco suas vidas, alegrias, tristezas, conquistas e aflições.

Obrigada pela confiança que depositam nesta “pequena-menina”.

Com vocês aprendi que ser Nutricionista vai além de minha formação!

Bom mesmo é ir à luta com determinação, abraçar a vida e viver com paixão, perder com classe e vencer com ousadia, pois o triunfo pertence a quem se atreve e a vida é muito bela para ser insignificante.

Charlie Chaplin

LISTA DE ABREVIACOES

GI	Gastrintestinal
DRC	Doença renal crônica
HD	Hemodiálise
TGI	Trato gastrintestinal
TFG	Taxa de filtrao glomerular
TRS	Terapia renal substitutiva
DP	Diálise peritoneal
DPAC	Diálise peritoneal ambulatorial contínua
DPA	Diálise peritoneal automatizada
HPTS	Hiperparatireoidismo secundário

SUMÁRIO

Dedicatória.....	vii
Agradecimentos.....	ix
Lista de abreviações.....	xv
1. INTRODUÇÃO.....	18
2. OBJETIVO.....	21
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	23
3.1. Constipação intestinal.....	23
3.2. Diagnóstico da constipação intestinal.....	24
3.3. Fisiologia e fisiopatologia da constipação intestinal.....	27
3.4. Tratamento da constipação intestinal.....	31
3.5. Doença renal crônica.....	36
3.6. Constipação intestinal na DRC.....	40
3.7. Uso dos óleos alimentares no tratamento da constipação intestinal na DRC..	45
4. REFERÊNCIAS.....	49
5. ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO.....	60
ANEXOS	
A. Confirmação de submissão do artigo	
B. Parecer do comitê de ética	
APÊNDICE	
A. Questionário de Roma III (Módulo C)	

Introdução

1. Introdução

A constipação é um sintoma gastrointestinal (GI) de importante morbidade que afeta de 8% a 30% dos indivíduos ao redor do mundo.¹⁻³ A grande variabilidade na prevalência deste distúrbio deve-se, principalmente, à dificuldade em se definir e diagnosticar o problema. Profissionais de saúde comumente caracterizam a constipação pela frequência de evacuações, enquanto que, os indivíduos acometidos referem outros sintomas associados como esforço ao evacuar, presença de fezes endurecidas e sensação de evacuação incompleta.⁴⁻⁶ Por essas razões, em 1994, um grupo de especialistas definiu critérios conhecidos como Critérios de Roma para padronizar o diagnóstico dos distúrbios gastrintestinais, entre eles a constipação. Estes têm sido empregados tanto na prática como em pesquisas e são constantemente atualizados, encontrando-se em sua terceira versão.⁷

Apesar de não existir um consenso sobre qual a melhor forma de tratamento, os guias de condutas clínicas e especialistas na área sugerem que a primeira intervenção deve consistir na modificação comportamental dos indivíduos acometidos pela constipação. Estas incluem a manutenção da prática regular de exercício físico, aumento na ingestão hídrica, de fibras e no uso de prebióticos, probióticos ou simbióticos. Quando a primeira linha terapêutica torna-se ineficiente, a utilização de medicamentos com ação laxativa deve ser recomendada.⁸⁻¹¹

A prevalência de constipação entre portadores de doença renal crônica (DRC), especialmente naqueles submetidos à hemodiálise (HD), é maior do que em indivíduos saudáveis.¹²⁻¹⁴ Este fato é atribuído tanto às restrições dietéticas empregadas no controle

dos distúrbios metabólicos associados à doença quanto ao estilo de vida mais sedentário, às comorbidades associadas e ao uso de um grande número de medicamentos, principalmente os quelantes de fósforo.¹⁵

Como a primeira linha de intervenção muitas vezes não pode ser empregada, devido à necessidade de restrição hídrica e de alimentos ricos em potássio, que por sua vez são fontes naturais de fibras, os laxantes constituem a principal alternativa para o tratamento da constipação nos pacientes em HD. No entanto, muitos destes medicamentos apresentam efeitos adversos potencialmente prejudiciais, o que dificulta ainda mais o tratamento.¹⁶ Apesar disso, alternativas terapêuticas eficazes e que não comprometam as condições clínicas dos pacientes com DRC têm sido pouco investigadas.^{17,18}

O óleo mineral é um derivado do petróleo, não absorvido pelo trato intestinal humano, que tem sido empregado de forma eficaz na prática clínica e em estudos que focam o tratamento da constipação.¹⁹⁻²³ Os efeitos benéficos deste composto devem-se à sua ação lubrificante do trato gastrointestinal e por promover a formação de uma emulsão das fezes com os lipídeos e a água, tornando-as mais macias.^{16,20} Considerando que estas características são atribuídas à natureza lipídica do óleo mineral, os óleos alimentares, como o de oliva e o de linhaça, também poderiam exercer um efeito laxativo.

Objetivo

1. Objetivo

Este trabalho tem como objetivo avaliar o efeito dos óleos de oliva e de linhaça no tratamento da constipação intestinal de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise.

***Revisão da
Literatura***

3. Revisão da literatura

3.1. Constipação intestinal

A constipação é um sintoma gastrointestinal de importante morbidade que acomete indivíduos de qualquer faixa etária e tem significativo impacto econômico e na qualidade de vida dos afetados.²⁴⁻²⁷ Por apresentar repercussões clínicas que não requerem tratamento de urgência, constitui-se como queixa secundária e não a principal na procura dos serviços de saúde.²⁸ Assim, é comumente subdiagnosticada o que dificulta o levantamento sobre magnitude deste problema.²⁹

Estima-se que a constipação afete de 4 a 56 milhões de adultos nos Estados Unidos, de 8 a 30% dos europeus e 27% dos canadenses.^{1-3,30} No Brasil, há poucos dados publicados sobre a prevalência deste distúrbio na população geral. Em um estudo multinacional realizado em diferentes regiões de 7 países, 2000 brasileiros foram avaliados e 17% consideravam-se como constipados.³ Dados coletados por amostragem sistemática revelaram que 27% dos residentes da cidade de Pelotas, no Rio Grande do Sul, apresentavam constipação.⁴ Avaliando genitores de adolescentes residentes em São José dos Campos, São Paulo, Oliveira e colaboradores observaram que cerca de 7% dos pais e 27% das mães foram diagnosticados como portadores deste distúrbio.³¹

De fato estudos epidemiológicos indicam que a constipação é mais frequente em mulheres do que em homens, acomete mais outras etnias do que caucasianos e que o risco aumenta gradativamente com o avançar da idade, principalmente após os 50 anos. Associa-

se também a um menor nível socioeconômico e correlaciona-se inversamente com os anos de estudo.^{30,32}

Apesar dos fatores demográficos, sociais, econômicos e culturais contribuírem para a grande variabilidade na prevalência de constipação, esta se deve principalmente à dificuldade em se definir o problema. Na prática o diagnóstico clínico baseia-se, sobretudo, no número reduzido de evacuações semanais, enquanto que os pacientes relacionam a constipação a múltiplos sintomas como força ao evacuar, presença de fezes endurecidas e sensação de evacuação incompleta.⁴⁻⁶

3.2. Diagnóstico da constipação intestinal

Os problemas conceituais e diagnósticos dos distúrbios funcionais do aparelho digestivo, incluindo a constipação, vêm sendo discutidos há muitos anos.³³ Com o objetivo de uniformizar os conhecimentos e a classificação destes distúrbios, especialistas na área criaram guias conhecidos como Critérios de Roma. Desde a primeira publicação, em 1994, estas normas são periodicamente revisadas e atualmente encontram-se na terceira versão.⁷

Nos critérios de Roma III, módulo C (2006), a constipação é definida como uma desordem intestinal funcional caracterizada pela persistência de evacuações difíceis, infrequentes, incompletas e que não atendem ao critério da síndrome do intestino irritável. O diagnóstico consiste na presença, nos últimos 3 meses, de dois ou mais dos seguintes sintomas, em pelo menos 25% das evacuações: 1) esforço ao evacuar, 2) fezes endurecidas ou fragmentadas, 3) sensação de esvaziamento incompleto, 4) sensação de obstrução ou bloqueio anorretal, 5) necessidade de manobras manuais para facilitar a evacuação e 6)

frequência de evacuações inferior a 3 por semana. Além destes, a presença de fezes líquidas sem uso de laxantes deve ser rara e os critérios para síndrome do intestino irritável não preenchidos (APÊNDICE A).⁷

Este método é recomendado para a investigação da constipação tanto para a prática como em estudos clínicos e epidemiológicos. À abordagem inicial do paciente deve ser incluída a avaliação de condições ou doenças potencialmente associadas a causas secundárias de constipação, por exemplo, desordens metabólicas e endócrinas (*diabetes mellitus*, hipotireoidismo), doenças neurológicas (esclerose múltipla, doença de parkinson), distúrbios eletrolíticos (hipercalcemia), condições psicológicas, uso de medicamentos, além dos hábitos de vida como o sedentarismo, a baixa ingestão hídrica e de fibras.^{10,11,34}

A constipação é também descrita como primária ou idiopática e está relacionada a três manifestações principais: 1) trânsito intestinal normal, 2) trânsito intestinal lento e 3) desordens defecatórias.^{8,10,11} Métodos sofisticados podem contribuir para o esclarecimento do tipo de distúrbio associado, porém sua utilidade para diagnóstico diferencial e o custo efetivo do seu emprego ainda não estão bem definidos. Desta forma, estes métodos são recomendados apenas em casos de constipação refratária ao tratamento convencional ou, quando ao exame físico, levanta-se a suspeita de desordens defecatórias.³⁵ São exemplos os testes de trânsito colônico com marcadores radiopacos, a manometria, o teste de expulsão do balão, a defecografia, entre outros.

Uma forma prática de avaliação do tempo de trânsito intestinal consiste na aplicação da Escala de Bristol. Este instrumento foi desenvolvido e validado por Heaton e

colaboradores, e descreve as fezes graficamente em sete tipos, de acordo com a forma e consistência: 1) bolinhas, duras, difíceis de passar; 2) moldadas, porém embolotadas; 3) moldadas com rachaduras na superfície; 4) moldadas, lisas e macias; 5) pedaços macios, com bordas definidas e fáceis de passar; 6) pastosas e amolecidas e 7) completamente líquidas (figura 1).³⁶ As referidas descrições correlacionam-se com o tempo de trânsito intestinal aferido por meio de marcadores radiopacos, porém não com a frequência de evacuações.^{37,38} Assim, fezes dos tipos 1, 2 e 3 associam-se com um transito intestinal lento, enquanto que as do tipo 6 e 7 com o transito intestinal acelerado. Por constituir um método autoaplicável, os vieses relacionados à sua compreensão devem ser considerados.³⁶

Tipo 01		Pedaços separados, duros como amendoim
Tipo 02		Forma de salsicha, mas segmentada
Tipo 03		Forma de salsicha, mas com fendas na superfície
Tipo 04		Forma de salsicha ou cobra, lisa e mole
Tipo 05		Pedaços moles, mas contornos nítidos
Tipo 06		Pedaços aerados, contornos esgarçados
Tipo 07		Aquosa, sem peças sólidas

Figura 1. Escala de Bristol.³⁹

3.3. Fisiologia e fisiopatologia da constipação intestinal

O trato gastrintestinal (TGI) é composto por diferentes órgãos que atuam de maneira integrada a fim de garantir a digestão dos alimentos e a absorção de nutrientes. Essas ações são desenvolvidas principalmente da boca até o jejuno, sendo que na região mais distal (cólon e reto) ocorre a absorção de água, de alguns eletrólitos e a formação e o armazenamento do bolo fecal.

A parede do TGI estrutura-se sob quatro camadas principais: mucosa, submucosa, muscular externa e serosa (figura 2). A mucosa, voltada para a luz do lúmen intestinal, é composta por uma monocamada de tecido epitelial, pela lâmina própria e por uma fina porção de músculo liso denominada de muscular da mucosa, cujas contrações promovem a formação das dobras e pregas da região. A esta se segue a submucosa, que acomoda os grandes troncos nervosos e vasos sanguíneos. A camada muscular externa é composta por células de músculo liso, dispostas sob duas regiões, uma circular interna e outra longitudinal externa, responsáveis pela mistura e propulsão do conteúdo luminal ao longo do TGI. Por fim, a parte mais externa, composta por tecido conjuntivo, é denominada de serosa.⁴⁰

Uma rede de neurônios interconectados dispõe-se na submucosa e entre as camadas da região muscular externa, formando o plexo submucoso ou de Meissner e o mioentérico ou de Auerbach, respectivamente (figura 2). O primeiro plexo regula principalmente funções secretórias enquanto que o segundo, as funções motoras. Estes plexos junto com os neurônios do TGI compõem o sistema nervoso entérico (SNE). Além do SNE, que é capaz de coordenar de forma independente grande parte das funções musculares e secretórias, fibras

simpáticas e parassimpáticas presentes agem modulando estas ações. A ativação do sistema simpático geralmente inibe as atividades do TGI, porém pode induzir a contração da camada muscular da mucosa e de alguns esfíncteres, enquanto que uma resposta contrária é observada diante da ativação da inervação parassimpática. ⁴⁰

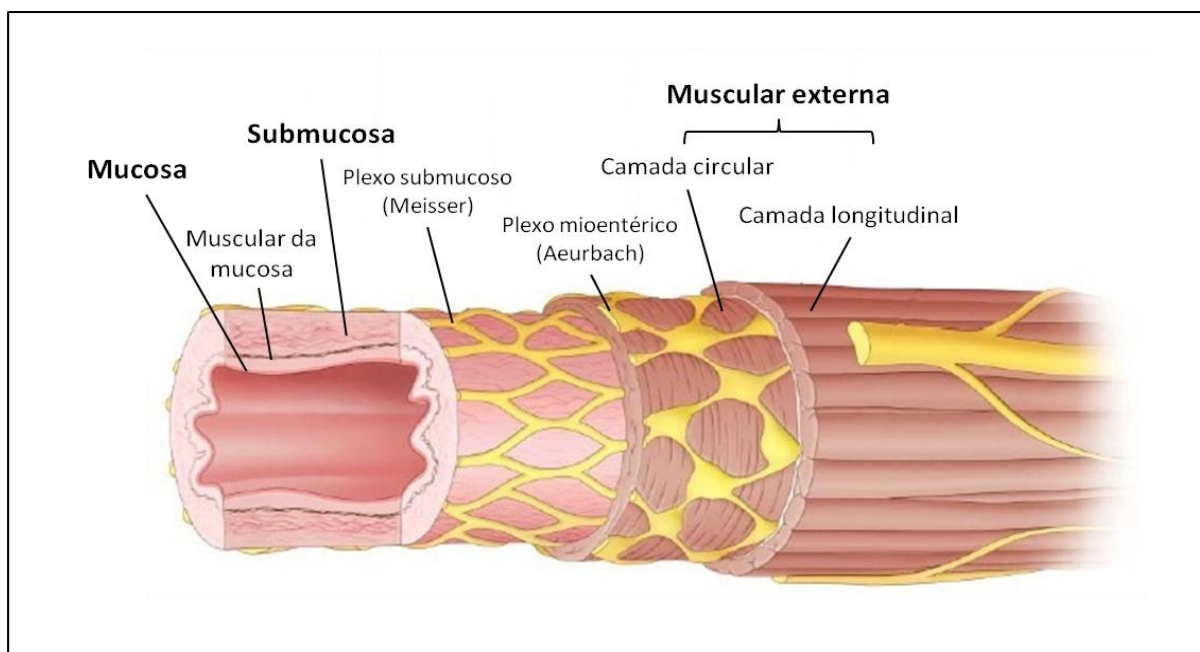


Figura 2. Estrutura da parede do TGI. Fonte: Adaptado de Vaezi ME. ⁴¹

O padrão motor comum do TGI é conhecido como peristalse. Este movimento compreende a formação de ondas de contração, orquestradas pelo SNE, em resposta principalmente à distensão do lúmen. A presença do bolo alimentar desencadeia reflexos que resultam na contração da região anterior e no relaxamento da região posterior ao bolo, misturando-o e projetando-o na direção anterógrada. ⁴⁰ O ritmo é determinado pela presença de ondas lentas, que promovem contrações musculares fracas e intermitentes. Estas ondas são geradas e coordenadas pelas células intersticiais de Cajal, que funcionam como marca-passo da motilidade gastrintestinal. ⁴² Quando os picos das ondas lentas

excedem o limiar de excitabilidade, potenciais de ação são disparados, intensificando a força contrátil do músculo liso.⁴³

No cólon, dois tipos de atividades motoras se destacam: a segmentar e a de propagação. A primeira, principal atividade motora do cólon, se caracteriza por contrações repetitivas, que ocorrem de forma múltipla ou isolada, na maioria das vezes sem um padrão rítmico. São essencialmente não propulsivas e tem como função misturar e circular o quilo, renovando seu contato com a superfície mucosa, favorecendo a absorção de água e eletrólitos.⁴⁰ A remoção de água é proporcional ao tempo que o quilo permanece no cólon. Porém, quando o estímulo é desencadeado, principalmente em resposta a distensão do lúmen intestinal, os movimentos de propagação são associados. Os eventos de propagação compreendem contrações de baixa e alta amplitude, capazes de mover o conteúdo luminal ao longo do cólon. As contrações de alta amplitude são pouco frequentes e coincidem com o “movimento de massa”, que por sua vez é responsável pelo deslocamento de grande quantidade de bolo fecal por um longo trecho do cólon e está fortemente associado com a evacuação.⁴⁰

A evacuação é um processo complexo regulado tanto por ações reflexas como voluntárias. A distensão provocada pela entrada do conteúdo fecal no reto, decorrente do “movimento de massa”, promove o relaxamento do esfíncter anal interno e a contração do externo, além da percepção consciente de urgência para evacuar. Quando as condições são apropriadas, o indivíduo pode, voluntariamente, relaxar o esfíncter anal externo para permitir que a expulsão das fezes ocorra. O “reflexo da evacuação” desencadeará contrações altamente propulsivas no cólon descendente e sigmóide. Observa-se um

aumento da pressão intra-abdominal (auxiliada pela contração voluntária dos músculos respiratórios e dos da parede abdominal), relaxamento e descida do assoalho pélvico, que por sua vez torna o reto mais linear. Estas ações orquestradas culminam com a eliminação do conteúdo fecal. Se o momento não for conveniente, o reto acomodará as fezes temporariamente, o estímulo aos esfíncteres será dissipado, assim como as contrações de propagação.⁴⁰

A atividade colônica adequada tem sido relacionada a um tempo de trânsito intestinal de até 72 horas.⁴⁴ Estudos realizados com métodos sofisticados revelaram também a existência de um ritmo circadiano, no qual a atividade motora máxima do cólon é observada ao longo do dia, especialmente no despertar e após as refeições, enquanto que durante o sono é inibida.⁴⁵

Apesar de alterações fisiológicas comprometerem a função colônica, maior parte dos acometidos pela constipação apresentam trânsito intestinal normal.⁴⁶ Nestes indivíduos comumente se observa uma frequência de evacuações adequada, porém, associada a sintomas como a presença de fezes endurecidas, dificuldade para evacuar, distensão e dor abdominal.⁴⁴ Investigações sobre este tipo de constipação são escassas, possivelmente pela facilidade de manejo, uma vez que geralmente é responsiva à terapia com aumento da ingestão de fibras ou com o uso de laxantes osmóticos.¹¹

O trânsito intestinal lento e as desordens defecatórias são as principais alterações fisiopatológicas observadas em indivíduos constipados, observadas em 13% e 25% dos casos, respectivamente.⁴⁶ A constipação por trânsito intestinal lento tem sido reportada como

uma afecção neuromuscular associada à diminuição no número das células de Cajal e dos neurônios do plexo mioentérico, levando à redução na frequência, na amplitude e na duração das contrações de alta amplitude.⁴⁷ O ritmo circadiano das ondas de contração parece mantido, porém uma menor resposta à ingestão de alimentos é observada.⁴⁸ Outros fatores, inclusive hormonais, também têm sido relacionados como causas de constipação por transito lento. Em casos extremos a atividade motora é completamente afetada, levando a um quadro denominado de “inércia colônica”, na qual as intervenções cirúrgicas tornam-se a única opção de tratamento.⁴⁸

As desordens defecatórias estão relacionadas à dificuldade na expulsão das fezes acomodadas no reto e podem ou não ser acompanhadas por alterações no transito intestinal. Caracterizam-se pela execução de forças de propulsão retal inadequadas e/ou do aumento da resistência à evacuação, que podem ser resultantes da inabilidade em coordenar os músculos abdominais, anorretais e pélvicos e/ou pela presença de contrações paradoxais dos músculos puborretais e do esfíncter anal externo.^{11,44} Os pacientes acometidos por este distúrbio reportam frequente esforço ao evacuar, tempo prolongado ao *toilet* e necessidade do uso de manobras manuais para completar a evacuação.⁴⁹

3.4. Tratamento da constipação intestinal

O manejo da constipação tem sido alvo de um grande número de investigações na população geral. Mesmo não existindo um consenso sobre qual o melhor esquema terapêutico, os guias de condutas clínicas existentes e especialistas na área recomendam que a primeira linha de tratamento deva consistir em modificações comportamentais.

Apesar da inconsistência das evidências em relação à efetividade dessa forma de tratamento, elas são amplamente utilizadas por serem condutas simples, de baixo custo e mais fisiológicas e incluem: a adoção de um esquema alimentar rico em fibras, o aumento da ingestão hídrica e a prática regular de exercício físico.⁸⁻¹¹

Fibra alimentar é definida pela Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como qualquer material comestível que não seja hidrolisado pelas enzimas endógenas do TGI humano.⁵⁰ Frutas, hortaliças e grãos integrais são as principais fontes destas substâncias. As fibras possuem diferentes propriedades que contribuem para o tratamento da constipação, com destaque à capacidade de adsorção e retenção de água e a fermentação pelas bactérias colônicas. De acordo com estas características, tem sido didaticamente classificadas como solúveis ou insolúveis e fermentáveis ou pouco fermentáveis. Apesar de não constituir uma qualidade geral, as fibras solúveis, ao contrário das insolúveis, apresentam grande capacidade de entumescimento e são fermentadas pelas bactérias colônicas.^{51,52} Na tabela 2 estão descritos exemplos de fibras de acordo com esta classificação.

Tabela 1. Exemplos de fibras de acordo com a solubilidade e fermentabilidade.

	Solúveis	Insolúveis
Fermentáveis ou parcialmente fermentáveis	Pectinas, β -glicanos, Frutanos, Gomas	Celulose e hemicelulose
Pouco fermentáveis	Metilcelulose, carboximetilcelulose	Lignina

Fonte: adaptado de Márques.⁵¹

A ação das fibras sobre o trânsito colônico resulta principalmente do aumento do volume e do peso fecal, em resposta tanto à captação de água quanto ao incremento no número de bactérias. Este processo provoca a distensão da parede intestinal, diminui a resistência das contrações desordenadas e estimula os movimentos de propagação. Além de facilitar a evacuação por tornar as fezes mais macias, as fibras promovem um efeito benéfico sobre a colonização intestinal bacteriana e possuem diferentes ações metabólicas. Ao contrário do que acontece ao longo do TGI, bactérias colônicas são capazes de fermentar as fibras alimentares. Os produtos gerados, especialmente ácidos graxos de cadeia curta (acetato, propionato e butirato), tem sido relacionados, entre outros, à regulação, proliferação e diferenciação da mucosa colônica, ao aumento do fluxo sanguíneo e da produção de muco local, bem como à redução do pH intestinal que, por mecanismos de exclusão competitiva, contribui para o equilíbrio da microbiota local.^{52,53}

Além das fibras naturalmente encontradas nos alimentos, suplementos de fibras também são incluídos na primeira linha de tratamento. Por sua ação estes agentes são denominados como hidrofílicos ou formadores de massa. Os efeitos adversos observados relacionam-se ao uso de doses excessivas que, associados ou não à baixa ingestão hídrica, podem levar à obstrução intestinal, uma complicação em potencial nos pacientes que apresentam inércia colônica grave. Além disso, o uso de fibras pode promover sintomas adversos como distensão abdominal e flatulência.¹⁶

Apesar de divergentes e mais relacionado ao sexo feminino, alguns estudos tem demonstrado uma relação inversa entre a prática de exercício físico e a constipação.⁵⁴⁻⁵⁶ Os mecanismos envolvidos ainda são pouco conhecidos, possivelmente dependentes da

intensidade do exercício físico, e parecem decorrer de alterações da motilidade colônica, do estresse mecânico produzido pelo impacto sobre o intestino e da compressão do cólon pela musculatura abdominal. Além disso, o aumento da ingestão alimentar em resposta à demanda energética mais elevada, acompanhada pelo incremento no consumo de fibras, tem sido reportado como fator adjuvante na melhora da constipação dos praticantes de exercício físico.⁵⁷

Quando não há resposta satisfatória com as orientações citadas, o tratamento farmacológico torna-se necessário. Atualmente existem diversos agentes laxativos, porém não há consenso sobre qual o melhor esquema terapêutico.⁸⁻¹¹ Além disso, muitos efeitos adversos são descritos com uso contínuo de determinados laxantes.¹⁶ Estes medicamentos podem ser classificados de acordo sua ação como agentes osmóticos, estimulantes e lubrificantes, entre outros.

O efeito dos agentes osmóticos resulta da retenção de água para manter o equilíbrio no lúmen intestinal e é dependente da quantidade da substância presente. Assim, a absorção, a precipitação, bem como a fermentação destes agentes pelas bactérias colônicas podem reduzir seu efeito laxativo. As substâncias mais utilizadas para este fim são os compostos de sais de sódio, magnésio e/ou fosfato, a lactulose, o sorbitol e o polietilenoglicol. Entre os efeitos adversos destacam-se distúrbios metabólicos como hipermagnesemia, hiperfosfatemia e hipernatremia que, independente da oferta adicional de sódio promovida pelo medicamento, a absorção intestinal deste eletrólito não é proporcionalmente acompanhada pela de água, uma vez que a força osmótica existente é

contrária à essa absorção. Flatulência, distensão e dor abdominal são observados com o uso de sorbitol ou lactulose.^{16,58}

Laxativos estimulantes são agentes pró-cinéticos e/ou moduladores do transporte epitelial de sódio e água. Fenolftaleína, bisacodil, picossulfato de sódio, antracnóides (sena e cáscara sagrada) e os docusatos são os mais conhecidos. Apesar das evidências serem inconclusivas, o uso prolongado de algumas destas substâncias se associa com alterações patológicas nos neurônios do plexo mioentérico e em células musculares lisas do cólon.^{16,58}

O óleo mineral é o principal representante dos agentes lubrificantes. Consiste em derivados de hidrocarbonetos saturados de petróleo, não absorvidos pelo trato intestinal. Além de agir como lubrificante da parede intestinal favorece a formação de uma emulsão das fezes com os lipídeos e água, tornando-as mais macias, o que facilita sua passagem pelo reto.^{16,20} Seu uso é bastante atrativo em virtude da facilidade de administração, tolerabilidade e presença de poucos efeitos colaterais.²⁰ Apesar de não haver fortes evidências em relação à superioridade em termos de eficácia do óleo mineral quando comparado a outras formas de intervenção, o seu uso tem sido base do tratamento da constipação, especialmente na área da pediatria.^{19,21-23} Os estudos demonstram seu benefício na melhoria da consistência das fezes e na frequência das evacuações. Por outro lado, sugere-se que o uso prolongado deste óleo pode diminuir a absorção e induzir à deficiência de vitaminas lipossolúveis, cálcio e fosfato, pela barreira física promovida e/ou redução do tempo de trânsito intestinal.^{59,60}

3.5. Doença renal crônica

A Doença Renal Crônica (DRC) constitui uma síndrome complexa, caracterizada por perda lenta, progressiva e irreversível das funções renais. Tem como principal manifestação o aumento nas concentrações séricas de produtos tóxicos, especialmente derivados do metabolismo proteico, a exemplo da ureia, resultando em um quadro clínico denominado de uremia.⁶¹ Entre as principais causas da DRC destacam-se a hipertensão arterial, o *diabetes mellitus*, as glomerulonefrites, e menos frequentes, as doenças obstrutivas crônicas, pielonefrites, rins policísticos, lúpus eritematoso sistêmico e doenças congênitas.⁶²

Na prática clínica, a DRC é expressa pela redução na taxa de filtração glomerular (TFG), ou seja, na capacidade que os rins possuem em depurar as substâncias presentes em excesso no organismo, por exemplo, a creatinina. Porém, de acordo com os guias clínicos é considerado como portador da doença aqueles que possuem anormalidades estruturais e funcionais nos rins, por mais de 3 meses, com a presença ou não de redução da TFG (< 60ml/min/1,73m²).⁶³ Esta medida, associada à avaliação da proteinúria, também é utilizada para o estadiamento da doença (Tabela 2).⁶⁴

Tabela 2. Estadiamento da DRC.

Estágio	TFG*	Característica
1	≥ 90	TFG normal ou aumentada com evidências de lesão renal
2	60 – 89	Leve redução na TFG com evidências de lesão renal
3a	45 – 59	Moderada redução da TFG com ou sem evidências de lesão renal
3b	30 – 44	
4	15 – 29	Severa redução da TFG com ou sem evidências de lesão renal
5	< 15	Falência renal estabelecida

TFG (ml/min/1,73m²). Fonte: Adaptado de Royal College of Physicians.⁶⁴

No estágio 5, conhecido como insuficiência renal avançada, o quadro urêmico é tão importante que torna-se incompatível com a vida, assim é necessária a adoção de uma terapia capaz de substituir, apesar de parcialmente, a função excretória desempenhada pelos rins. A terapia renal substitutiva (TRS) é em geral recomendada aos pacientes que apresentem TFG menor ou igual a 10 mL/min/1,73m², nos quais o tratamento conservador não é capaz de manter a qualidade de vida e/ou o estado nutricional, ou para aqueles que apresentam agravamento de complicações crônicas da uremia, por exemplo hiperpotassemia ou hipervolemia refratária.⁶⁵

Três modalidades de TSR são conhecidas: a hemodiálise (HD), a diálise peritoneal (DP) e o transplante renal. De acordo com os últimos dados apresentados pela Sociedade Brasileira de diálise (2012) e do Registro Brasileiro de Transplantes (2013), 97.586 pessoas encontravam-se em tratamento dialítico, maior parte em HD, e 5.433 transplantes renais foram realizados.^{66,67} A escolha da modalidade dialítica depende de características clínicas, psíquicas e socioeconômicas dos pacientes e deve ser feita, sempre que possível, em conjunto com o mesmo e seus familiares.

A diálise consiste em um processo físico-químico na qual fluídos, toxinas e eletrólitos presentes no sangue são transferidos para uma solução de diálise, através de uma membrana semipermeável. O movimento de solutos segue o gradiente de concentração (difusão) enquanto que o de líquidos, o gradiente de pressão hidrostática ou osmótico (ultrafiltração) que, por sua vez, são acompanhados por um fluxo de solutos (convecção).⁶⁸

Pacientes em HD convencional são submetidos à terapia três vezes por semana, em média por 4 horas, em um centro de hemodiálise. Nesta técnica, o sangue obtido do acesso vascular do paciente é impulsionado por uma bomba para um sistema de circulação extracorpórea onde, através de uma membrana semipermeável artificial (conhecida como capilar), solutos e líquidos são transferidos para o banho de diálise.⁶⁸

Na DP, a membrana utilizada para a depuração é o peritônio do próprio indivíduo. É realizada diariamente, em domicílio, e divide-se em duas categorias principais: diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) e diálise peritoneal automatizada (DPA). A primeira envolve a infusão manual do líquido de diálise na cavidade abdominal, de 4 a 5 vezes ao dia, por meio de um cateter implantado cirurgicamente. Após 4 a 8 horas, o líquido é drenado para que outro seja infundido, reiniciando o ciclo. Na DPA as trocas são realizadas por meio de uma cicladora automática, que gera de 3 a 10 ciclos (infusão e drenagem) por noite.⁶⁸

As intervenções dietéticas são fundamentais para o tratamento da DRC, auxiliando no controle da sintomatologia urêmica, dos distúrbios hidroeletrólíticos, bem como das comorbidades associadas.⁶⁹ Porém, a maioria destas intervenções também são fatores de risco para o aparecimento ou agravamento dos sintomas relacionados à constipação intestinal, principalmente nos pacientes em terapia dialítica. Entre elas destacam-se a restrição na ingestão de líquidos, de potássio e o controle da hiperfosfatemia.

A restrição de líquidos faz-se necessária em virtude da perda da capacidade de excreção renal, a fim de prevenir uma sobrecarga de fluídos corporais. Esta pode ser avaliada pelo ganho de peso interdialítico (diferença entre o peso pós-diálise e o pré-diálise

da sessão seguinte), ou seja, pelo peso adquirido entre as sessões de HD. Recomenda-se que o mesmo deva ser mantido entre 4 a 4,5% do peso seco, que por sua vez é definido como menor peso possível, obtido após a sessão de HD, no qual o paciente encontra-se livre de edema, sintoma bem e normotenso.⁷⁰ Para garantir esta adequação, é necessário restringir a ingestão de sódio e manter um consumo diário máximo de líquidos de 1000 mL/dia para pacientes que não urinam e, aos que possuem diurese residual, 500 mL/dia adicionado ao volume urinário de 24h.⁶⁹

Assim como para os líquidos, a excreção renal de micronutrientes como o potássio e o fósforo também se encontra comprometida desta forma, a restrição na ingestão destes nutrientes torna-se muitas vezes necessária. As principais fontes alimentares de potássio são as frutas e hortaliças, que também compreendem fontes naturais de fibras. Em situações de hiperpotassemia, ao restringir estes alimentos, conseqüentemente promove-se uma redução na ingestão de fibras.⁶⁹ Em relação ao fósforo, sabe-se que os procedimentos dialíticos apresentam baixa eficiência na remoção deste mineral e a restrição dietética muitas vezes não apresenta resultados satisfatórios no controle da hiperfosfatemia. Assim, torna-se necessário o uso de medicamentos quelantes do fósforo que, por meio de ligações químicas que ocorrem no TGI, sequestram parte do fósforo presente nos alimentos impedindo sua absorção. Porém, um dos efeitos adversos atribuídos ao uso destes medicamentos é a constipação.⁷¹

3.6. Constipação intestinal na DRC

A constipação intestinal é frequentemente relatada pelos portadores de DRC. Grande parte dos estudos que identificaram este problema, o fizeram junto a um conjunto de sintomas gastrintestinais, sem a utilização de métodos padronizados, e observaram prevalências que variaram de 24 a 59%, nos pacientes em terapia dialítica.⁷²⁻⁷⁴ Quando os critérios de Roma foram utilizados como ferramenta para o diagnóstico dos distúrbios do TGI, 46% dos pacientes avaliados (13% em DP e 33% em HD) foram classificados como constipados, frequência superior à observada nos indivíduos sadios (21%).¹²

A prevalência de constipação na DRC foi objeto principal de um estudo multicêntrico realizado no Japão. Por meio de um questionário autoaplicável e padronizado, os autores observaram que 60%, 63% e 29% dos pacientes na fase não dialítica, em HD e em DP, respectivamente, eram portadores desta condição. Estas frequências também foram maiores do que a encontrada na população geral (24%). O risco relativo de constipação apresentou-se três vezes maior na HD e cerca de duas vezes maior na fase não dialítica, enquanto que esteve reduzido nos indivíduos com função renal normal, quando comparados ao grupo em DP. Neste estudo, o uso de resinas quelantes de potássio, utilizadas por 49% dos pacientes em HD e 31% daqueles na fase não dialítica, foi considerado como um importante fator de risco para constipação nesses grupos.¹⁴

No Brasil, até o presente momento, apenas uma investigação demonstrou a prevalência de constipação intestinal nos pacientes em diálise crônica. A partir de cinco centros de tratamento distribuídos nas cidades de Curitiba e Ponta Grossa no Paraná, 448

pacientes em HD e 109 em DP foram avaliados, sendo que 33% e 27% deles, respectivamente, foram classificados como constipados de acordo com a seguinte definição: “exoneração de pequenas quantidades de fezes duras, de difícil passagem pelo ânus, sensação de evacuação incompleta ou necessidade de esforço durante a defecação, em frequência inferior a três vezes por semana”.⁷⁵

Há evidências de que indivíduos nas fases avançadas da DRC apresentam um comprometimento no transporte do conteúdo luminal ao longo do cólon. Wu e colaboradores compararam o tempo de trânsito colônico segmentar (cólon direito, esquerdo e retosigmoide) e total, por meio de marcadores radiopacos, de 56 pacientes em HD, 63 em DP e 25 voluntários saudáveis. As características demográficas e clínicas eram comparáveis entre os grupos. Os autores observaram que o tempo de trânsito colônico direito dos pacientes em HD foi superior aos da DP ou controles sadios, e contribuiu para as diferenças observadas no tempo de trânsito total. Aproximadamente 50% dos pacientes em HD apresentaram trânsito colônico mais longo do que o normal. Esta informação não foi citada para os demais grupos.⁷⁶

Além dos fatores dietéticos e da possível alteração fisiológica já mencionados, os pacientes com DRC possuem outras características que contribuem para a maior frequência de constipação quando comparados à população geral. Entre eles destacam-se o sedentarismo, as comorbidades associadas e o grande número de medicamentos utilizados.

Estudos têm demonstrado que o nível de atividade física dos portadores de DRC é inferior aos de controles sadios, inclusive indivíduos sedentários.⁷⁷⁻⁷⁹ Este declínio pode ser

observado desde os estágios menos avançados da doença renal e progride no seu curso principalmente em resposta a perda da força relacionada à anemia e a disfunções na musculatura esquelética decorrentes da toxicidade urêmica.⁷⁹ Nos pacientes em HD, uma redução de 24% no nível de atividade física tem sido reportada nos dias em que são submetidos à terapia, em resposta, principalmente, ao tempo de inatividade durante o procedimento dialítico (geralmente 4 horas).^{77,80}

Sobre as comorbidades associadas à DRC, o *diabetes mellitus* (DM) e o hiperparatireoidismo secundário (HPTS) destacam-se entre as que potencialmente podem contribuir para a ocorrência de constipação. Tem sido observado que o tempo de transito intestinal de pacientes diabéticos é superior ao de indivíduos saudáveis e que essa disfunção pode ser secundária, entre outros, a anormalidades no controle autonômico neural, resultando na perda de reflexos gastrintestinais, além da redução em número e funcionalidade das células intersticiais de Cajal.^{81,82} Já o papel do HPTS na constipação parece ser decorrente do aumento das concentrações séricas de cálcio que, reduz a excitabilidade neuromuscular e promove atonia da musculatura do TGI.⁸³ Além disso, no manejo do HPTS, a utilização de quelantes intestinais de fósforo para o controle da hiperfosfatemia é muitas vezes necessária, e estes medicamentos tem sido reportados como indutores de constipação.

Recomenda-se que o tratamento da constipação nos pacientes com DRC seja similar ao utilizado na população geral. Porém, devido à necessidade em se estabelecer restrições alimentares para controle dos distúrbios metabólicos associados à doença, o uso de medicamentos laxativos torna-se muitas vezes a única opção de tratamento, especialmente

para pacientes submetidos à HD. Em adição, os efeitos adversos associados ao uso crônico de muitos tipos de laxantes são potencialmente prejudiciais aos indivíduos que apresentam comprometimento renal, o que dificulta ainda mais o manejo da constipação nos pacientes com DRC.^{15,16}

Apesar da elevada prevalência deste distúrbio intestinal e das dificuldades no seu tratamento, observa-se pouca investigação a respeito de alternativas terapêuticas que não acarretem prejuízos às condições clínicas dos portadores de DRC. Neste sentido, a DP tem recebido maior atenção, uma vez que a motilidade intestinal diminuída tem sido relacionada ao mau funcionamento do cateter peritoneal, à ocorrência de peritonites e, de forma menos comum, à perfuração colônica, que contribuem para a falência da técnica ou ineficiência da terapia dialítica.^{84,85}

Sutton e colaboradores (2007) propuseram para pacientes em DP que faziam uso de laxantes, a substituição do mesmo por um complexo de fibras solúveis por 4 semanas e, no segundo momento, por alimentos naturalmente ricos em fibras. Dos 23 participantes, 17 apresentaram sucesso na primeira fase da intervenção e, apenas dois conseguiram aumentar a ingestão de fibra proveniente dos alimentos, substituindo o suplemento. O tratamento com o complexo de fibras foi preferido pelos pacientes uma vez que apresentou a mesma resposta sobre a constipação sem os efeitos colaterais atribuídos aos laxantes (distensão abdominal, flatulência, urgência ao evacuar) e sem a dificuldade em incluir fontes naturais de fibras diante das restrições de potássio.¹⁸

Um segundo estudo, não controlado, avaliou o uso de um agente osmótico (Polietilenoglicol - PEG) no tratamento da constipação de 24 pacientes em DP, pouco responsivos a uma maior ingestão de fibras e ao uso de lactulose. O uso da substância por oito semanas promoveu um aumento na frequência de evacuações, melhorou a consistência das fezes, facilitou sua passagem pelo reto, além de ter reduzido o esforço ao evacuar e a presença de sangue nas fezes. A gravidade dos sintomas adversos diminuiu, porém os pacientes mantiveram queixas moderada de cólicas, flatulência e irritação anorretal. Apesar disso, os autores concluíram que o uso do PEG em curto prazo, além de efetivo, foi bem tolerado e assim poderia constituir um avanço na terapia da constipação destes pacientes.¹⁷

Benefícios sobre o hábito intestinal também foram observado em dois trabalhos nos quais a constipação não representava o foco principal das investigações. Com o objetivo de avaliar o efeito do uso de simbióticos, por 2 semanas, na redução de toxinas urêmicas em 9 pacientes em HD, Nakabayashi e colaboradores observaram um aumento significativo na quantidade das fezes, porém não na melhoria da consistência das mesmas ou na frequência de evacuações. Esta intervenção não afetou adversamente os sintomas abdominais.⁸⁶ Em outra investigação, Wang e colaboradores ofereceram 30g de isomalto-oligossacarídeo, substância que possui ação prebiótica, por 4 semanas, a fim de avaliar a modulação do perfil lipídico de 20 pacientes em HD. Além da melhora nos níveis de colesterol total, triglicérides e HDL, os autores observaram um aumento na frequência de evacuações, porém, acompanhados de efeitos indesejados como distensão abdominal, espasmos e borborismos.

Desta forma, observa-se uma escassez de ensaios clínicos que avaliem alternativas eficazes para o tratamento da constipação dos pacientes em HD.

3.7. Uso de óleos alimentares no tratamento da constipação intestinal na DRC

Como descrito previamente, o óleo mineral tem sido bastante utilizado no tratamento da constipação intestinal. Sua ação lubrificante e amaciadora das fezes é atribuída à natureza lipídica deste composto. Com base neste princípio, os óleos alimentares também poderiam exercer um efeito laxativo, além de mais pronunciado quando a quantidade de óleo ingerida excede a capacidade digestiva e absorviva do organismo. Há evidências de que os pacientes com DRC na fase dialítica apresentam redução na capacidade absorviva de lipídeos, provavelmente associada a uma redução na secreção exócrina do pâncreas.^{88,89} Desta forma, o efeito laxativo possivelmente exercido pelos óleos alimentares poderia ser potencializado nestes pacientes. Além das propriedades físicas, há relatos de que os ácidos graxos de cadeia longa, provenientes dos óleos vegetais, conjuntamente aos ácidos biliares, induzem a propulsão e secreção colônica, características importantes para a melhoria da constipação.⁹⁰

Entre as fontes de óleos alimentares, a linhaça e a oliva destacam-se por suas propriedades funcionais. A linhaça (*Linum usitatissimum L*) é reconhecida como uma das maiores fontes vegetais dos ácidos graxos (AG) essenciais ω -3 [α -linolênico (18:3n-3)] e ω -6 [ácido linoléico (18:2n-6)], sendo que aproximadamente 50% dos AG presentes encontram-se sob a forma de ω -3. Possui ainda fibras e compostos fenólicos relacionados à atividade antioxidante.^{90,91} Independente da forma de apresentação (semente, triturada ou óleo), a

linhaça tem despertado um grande interesse na área clínica devido às evidências de sua utilização na prevenção e tratamento de enfermidades, já que o AG α -linolênico é metabolizado em ácido eicosapentaenóico [EPA (20:5n-3)] e ácido docosahexaenóico [DHA (22:6n-3)], precursores de eicosanóides antiinflamatórios. Ensaio clínico e estudos envolvendo animais, incluindo modelos de DRC, têm demonstrado benefícios do uso diário da linhaça, em torno de 30g/dia, em relação às doenças coronarianas, diabetes, hipertensão, resposta inflamatória.⁹²⁻⁹⁵ Os efeitos benéficos sobre a constipação são demonstrados pelo uso da semente da linhaça, devido à presença de fibras solúveis e insolúveis^{96,97}. Porém, pouco se conhece sobre esses efeitos com o uso do óleo da linhaça.⁹⁸

O óleo de oliva possui elevada concentração de ácidos graxos monoinsaturados, como o ácido oléico [ω -9 (18:1 *cis*-9)], que tem sido associado a efeitos cardioprotetores. Além disso, possui outros compostos classificados entre uma fração solúvel, representada pelas substâncias fenólicas, e outra insaponificável, composta por hidrocarbonetos, como o escaleno, tocoferóis, esteróis, entre outros, conhecidos por exercerem propriedades antiinflamatórias e antioxidantes.⁹⁹ O consumo do óleo de oliva está associado, entre outros, a uma baixa incidência de doenças crônicas, coronarianas, câncer, além de contribuir no controle da pressão arterial.¹⁰⁰⁻¹⁰³ Os efeitos do uso do óleo de oliva sobre a constipação também são pouco conhecidos. López e colaboradores (2006) demonstraram que uma dieta equilibrada e variada, com alto consumo de frutas por sua quantidade em fibras, e o consumo de óleo de oliva por seu efeito lubrificante melhoraram a motilidade intestinal, diminuindo os sintomas da constipação.¹⁰⁴

Com base nessas propriedades levanta-se a hipótese de que a utilização de óleos alimentares poderia constituir uma alternativa mais saudável para o tratamento da constipação nos pacientes com DRC em HD, em virtude das restrições que os demais tratamentos oferecem.

Referências :

4. Referências

1. Garrigues V, Galvez C, Ortiz V, Ponce M, Nos P, Ponce J. Prevalence of constipation: agreement among several criteria and evaluation of the diagnostic accuracy of qualifying symptoms and self-reported definition in a population-based survey in Spain. *Am J Epidemiol* 2004;159:520-6.
2. Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, Irvine EJ, Rance L. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3130-7.
3. Wald A, Scarpignato C, Mueller-Lissner S, et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:917-30.
4. Collete VL, Araújo CL, Madruga SW. Prevalence of intestinal constipation and associated factors: a population-based study in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, 2007. *Cad Saúde Pública* 2010;26:1391-402.
5. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:599-608.
6. Sandler RS, Drossman DA. Bowel habits in young adults not seeking health care. *Dig Dis Sci* 1987;32:841-5.
7. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
8. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR, 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology* 2013;144:218-38.
9. Bove A, Bellini M, Battaglia E, et al. Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment). *World J Gastroenterol* 2012;18:4994-5013.
10. Eoff JC. Optimal treatment of chronic constipation in managed care: review and roundtable discussion. *J Manag Care Pharm* 2008;14:1-15.

11. Tack J, Muller-Lissner S, Stanghellini V, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation--a European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:697-710.
12. Cano AE, Neil AK, Kang JY, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with end-stage renal disease undergoing treatment by hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1990-7.
13. Strid H, Simren M, Johansson AC, Svedlund J, Samuelsson O, Bjornsson ES. The prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure is increased and associated with impaired psychological general well-being. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1434-9.
14. Yasuda G, Shibata K, Takizawa T, et al. Prevalence of constipation in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients and comparison with hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1292-9.
15. Shirazian S, Radhakrishnan J. Gastrointestinal disorders and renal failure: exploring the connection. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:480-92.
16. Xing JH, Soffer EE. Adverse effects of laxatives. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1201-9.
17. Mimidis K, Mourvati E, Kaliontzidou M, et al. Efficacy of polyethylene glycol in constipated CAPD patients. *Perit Dial Int* 2005;25:601-3.
18. Sutton D, Dumbleton S, Allaway C. Can increased dietary fibre reduce laxative requirement in peritoneal dialysis patients? *J Ren Care* 2007;33:174-8.
19. Rafati M, Karami H, Salehifar E, Karimzadeh A. Clinical efficacy and safety of polyethylene glycol 3350 versus liquid paraffin in the treatment of pediatric functional constipation. *Daru* 2011;19:154-8.
20. Sharif F, Crushell E, O'Driscoll K, Bourke B. Liquid paraffin: a reappraisal of its role in the treatment of constipation. *Arch Dis Child* 2001;85:121-4.
21. Urganci N, Akyildiz B, Polat TB. A comparative study: the efficacy of liquid paraffin and lactulose in management of chronic functional constipation. *Pediatr Int* 2005;47:15-9.

22. Soares AC, Tahan S, Morais MB. Effects of conventional treatment of chronic functional constipation on total and segmental colonic and orocecal transit times. *J Pediatr (Rio J)* 2009;85:322-8.
23. Tavares CN, Kimbrel JM, Protus BM, Grauer PA. Petroleum Jelly (Vaseline Balls) for the Treatment of Constipation: A Survey of Hospice and Palliative Care Practitioners. *Am J Hosp Palliat Care* 2013.
24. Cai Q, Buono JL, Spalding WM, et al. Healthcare costs among patients with chronic constipation: a retrospective claims analysis in a commercially insured population. *J Med Econ* 2014;17:148-58.
25. Dennison C, Prasad M, Lloyd A, Bhattacharyya SK, Dhawan R, Coyne K. The health-related quality of life and economic burden of constipation. *Pharmacoeconomics* 2005;23:461-76.
26. Sethi S, Mikami S, Leclair J, et al. Inpatient burden of constipation in the United States: an analysis of national trends in the United States from 1997 to 2010. *Am J Gastroenterol* 2014;109:250-6.
27. Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, et al. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:227-36.
28. Ciampo IRLD, Ciampo LAD, Galvão LC, Fernandes MIM. Intestinal constipation: an unknown term and not frequently recognized trouble. *Rev Paul Pediatr* 2006;24:4.
29. Peppas G, Alexiou VG, Mourtzoukou E, Falagas ME. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2008;8:5.
30. Higgins PD, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2004;99:750-9.
31. Oliveira JN, Tahan S, Goshima S, Fagundes-Neto U, Morais MB. [Prevalence of constipation in adolescents enrolled in Sao Jose dos Campos, SP, Brazil, school's and in their parents]. *Arq Gastroenterol* 2006;43:50-4.

32. McCrea GL, Miaskowski C, Stotts NA, Macera L, Varma MG. A review of the literature on gender and age differences in the prevalence and characteristics of constipation in North America. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:737-45.
33. Thompson WG. The road to rome. *Gastroenterology* 2006;130:1552-6.
34. Bove A, Pucciani F, Bellini M, et al. Consensus statement AIGO/SICCR: diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part I: diagnosis). *World J Gastroenterol* 2012;18:1555-64.
35. Rao SS, Ozturk R, Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1605-15.
36. Minguez Perez M, Benages Martinez A. The Bristol scale - a useful system to assess stool form? *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:305-11.
37. Degen LP, Phillips SF. How well does stool form reflect colonic transit? *Gut* 1996;39:109-13.
38. Probert CJ, Emmett PM, Heaton KW. Intestinal transit time in the population calculated from self made observations of defecation. *J Epidemiol Community Health* 1993;47:331-3.
39. Escala de Bristol. (Accessed 31/03/2014, at http://pt.wikipedia.org/wiki/Escala_de_Bristol.)
40. Kutchai HC. Regulação Gastrintestinal e motilidade. In: Berne RM, Levy MN, Koepfen BM, Stanton BA, eds. *Fisiologia*. 5th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004:573-600.
41. . (Accessed 31/03/2014, at <http://www.medicinanet.com.br/categorias/acp-medicine.htm>.)
42. Mostafa RM, Moustafa YM, Hamdy H. Interstitial cells of Cajal, the Maestro in health and disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:3239-48.
43. Camborova P, Hubka P, Sulkova I, Hulin I. The pacemaker activity of interstitial cells of Cajal and gastric electrical activity. *Physiol Res* 2003;52:275-84.
44. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med* 2003;349:1360-8.

45. Rao SS, Sadeghi P, Beaty J, Kavlock R, Ackerson K. Ambulatory 24-h colonic manometry in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G629-39.
46. Keller J, Layer P. Intestinal and anorectal motility and functional disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:407-23.
47. He CL, Burgart L, Wang L, et al. Decreased interstitial cell of cajal volume in patients with slow-transit constipation. *Gastroenterology* 2000;118:14-21.
48. Bassotti G, de Roberto G, Castellani D, Sediari L, Morelli A. Normal aspects of colorectal motility and abnormalities in slow transit constipation. *World J Gastroenterol* 2005;11:2691-6.
49. Andrews CN, Storr M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2011;25 Suppl B:16B-21B.
50. Brasil. Regulamento técnico sobre rotulagem nutricional obrigatória de alimentos embalados. In: Resolução n360 de 23 de dezembro de 2003: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).
51. Márques LR. A fibra terapêutica. In: S.A. LM, ed. 2ª edição ed.
52. Filisetti TMCC, Lobo AR, Colli C. Fibra alimentar e seu efeito na biodisponibilidade de minerais. In: Cozzolino SMF, ed. Biodisponibilidade de nutrientes. 3ª edição ed. Barueri; 2009:207-52.
53. Catalani LA, Kang ÉMS, Dias MCG, Maculevicius J. Fibras Alimentares. *Rev Bras Nutr Clin* 2003;18:4.
54. Dukas L, Willett WC, Giovannucci EL. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1790-6.
55. Song BK, Cho KO, Jo Y, Oh JW, Kim YS. Colon transit time according to physical activity level in adults. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:64-9.

56. De Schryver AM, Keulemans YC, Peters HP, et al. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:422-9.
57. Lira CABd, Vancini RL, Silva ACd, Nouailhetas VLA. Efeitos do exercício físico sobre o trato gastrintestinal. *Rev Bras Med Esporte* 2008;14:4.
58. Emmanuel A. Current management strategies and therapeutic targets in chronic constipation. *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4:37-48.
59. Clark JH, Russell GJ, Fitzgerald JF, Nagamori KE. Serum beta-carotene, retinol, and alpha-tocopherol levels during mineral oil therapy for constipation. *Am J Dis Child* 1987;141:1210-2.
60. Moura MRL, Reyes FG. Interação fármaco-nutrientes: uma revisão. *Rev Nutr* 2002;15:222-38.
61. Draibe SA, Ajzen H. Doença renal crônica. In: Shor N, ed. *Guia de medicina ambulatorial e hospitalar: Nefrologia*. 3ª edição ed. Barueri, São Paulo: Manole; 2011:327-42.
62. Romão JE. Doença renal crônica: definição epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol* 2004;3 (Supp 3):1-3.
63. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
64. Investigation of CKD. In: Conditions NCCfC, ed. *Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care*: Royal College of Physicians; 2008:25-49.
65. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006;48 Suppl 1:S2-90.
66. Senso brasileiro de diálise. 2012. (Accessed 31/03/2014, at [http://www.sbn.org.br/leigos/?censo.](http://www.sbn.org.br/leigos/?censo))

67. Registro brasileiro de transplantes. 2013. (Accessed 31/03/2014, at <http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?mn=457&c=900&s=0>.)
68. Manfredi SR, Nadaletto MAJ, Draibe SA, Canziani MEF. Técnicas dialíticas na doença renal crônica. In: Shor N, ed. Guia de medicina ambulatorial e hospitalar: Nefrologia. 3ª edição ed. São Paulo: Manole; 2011:449-59.
69. Avesani C, Pereira A, Cuppari L. Doença renal crônica. In: Cuppari L, ed. Nutrição nas doenças crônicas não-transmissíveis. São Paulo; 2009:267-330.
70. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22 Suppl 2:ii45-87.
71. Carvalho ABd, Cuppari L. Controle da hiperfosfatemia na DRC. *J Bras Nefrol* 2011;33:S1-S6.
72. Abu Farsakh NA, Roweily E, Rababaa M, Butchoun R. Brief report: evaluation of the upper gastrointestinal tract in uraemic patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:847-50.
73. Hammer J, Oesterreicher C, Hammer K, Koch U, Traindl O, Kovarik J. Chronic gastrointestinal symptoms in hemodialysis patients. *Wien Klin Wochenschr* 1998;110:287-91.
74. Salamon K, Woods J, Paul E, Huggins C. Peritoneal dialysis patients have higher prevalence of gastrointestinal symptoms than hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2013;23:114-8.
75. Anzuategui LSY HK, Martins C, Maciel MARM, Anzuategui RR, Riela MC. Prevalence of constipation in chronic dialysis patients. *Brasilian Journal of Nephrology* 2008;30:137-43.
76. Wu MJ, Chang CS, Cheng CH, et al. Colonic transit time in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;44:322-7.
77. Baria F, Kamimura MA, Avesani CM, et al. Activity-related energy expenditure of patients undergoing hemodialysis. *J Ren Nutr* 2011;21:226-34.

78. Johansen KL, Chertow GM, Ng AV, et al. Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney Int* 2000;57:2564-70.
79. Zamojska S, Szklarek M, Niewodniczy M, Nowicki M. Correlates of habitual physical activity in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1323-7.
80. Majchrzak KM, Pupim LB, Chen K, et al. Physical activity patterns in chronic hemodialysis patients: comparison of dialysis and nondialysis days. *J Ren Nutr* 2005;15:217-24.
81. Jung HK, Kim DY, Moon IH, Hong YS. Colonic transit time in diabetic patients--comparison with healthy subjects and the effect of autonomic neuropathy. *Yonsei Med J* 2003;44:265-72.
82. Ordog T. Interstitial cells of Cajal in diabetic gastroenteropathy. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:8-18.
83. Ragno A, Pepe J, Badiali D, et al. Chronic constipation in hypercalcemic patients with primary hyperparathyroidism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:884-9.
84. Gokal R, Alexander S, Ash S, et al. Peritoneal catheters and exit-site practices toward optimum peritoneal access: 1998 update. (Official report from the International Society for Peritoneal Dialysis). *Perit Dial Int* 1998;18:11-33.
85. Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010;30:393-423.
86. Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K, et al. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1094-8.
87. Wang HF, Lim PS, Kao MD, Chan EC, Lin LC, Wang NP. Use of isomalto-oligosaccharide in the treatment of lipid profiles and constipation in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2001;11:73-9.
88. Aguilera A, Bajo MA, Espinoza M, et al. Gastrointestinal and pancreatic function in peritoneal dialysis patients: their relationship with malnutrition and peritoneal membrane abnormalities. *Am J Kidney Dis* 2003;42:787-96.

89. Drukker A, Levy E, Bronza N, Stankiewicz H, Goldstein R. Impaired intestinal fat absorption in chronic renal failure. *Nephron* 1982;30:154-60.
90. Tarpila A, Wennberg T, Tarpila S. Flaxseed as a functional food. *Current Topics in Nutraceutical Research* 2005;3:167-88.
91. Herchi W, Arraez-Roman D, Trabelsi H, et al. Phenolic compounds in flaxseed: a review of their properties and analytical methods. An overview of the last decade. *J Oleo Sci* 2014;63:7-14.
92. Rodriguez-Leyva D, Weighell W, Edel AL, et al. Potent antihypertensive action of dietary flaxseed in hypertensive patients. *Hypertension* 2013;62:1081-9.
93. Hutchins AM, Brown BD, Cunnane SC, Domitrovich SG, Adams ER, Bobowiec CE. Daily flaxseed consumption improves glycemic control in obese men and women with pre-diabetes: a randomized study. *Nutr Res* 2013;33:367-75.
94. Khalatbari Soltani S, Jamaluddin R, Tabibi H, et al. Effects of flaxseed consumption on systemic inflammation and serum lipid profile in hemodialysis patients with lipid abnormalities. *Hemodial Int* 2013;17:275-81.
95. Xu J, Yang W, Deng Q, Huang Q, Yang J, Huang F. Flaxseed oil and alpha-lipoic acid combination reduces atherosclerosis risk factors in rats fed a high-fat diet. *Lipids Health Dis* 2012;11:148.
96. Madruga SW. Fibras alimentares na população de Pelotas-RS: hábito de consumo e fatores associados [Dissertação de mestrado]. Pelotas: Universidade Federal de Pelotas; 2006.
97. Marques AC. Propriedades funcionais da linhaça (*Linum usitatissimum* L.) em diferentes condições de preparo e uso em alimentos [Dissertação de mestrado]. Pelotas: Universidade Federal de Pelotas; 2008.
98. Lemos JR, Alencastro MG, Konrath AV, Cargin M, Manfro RC. Flaxseed oil supplementation decreases C-reactive protein levels in chronic hemodialysis patients. *Nutr Res* 2012;32:921-7.

99. Covas M-I, Ruiz-Gutiérrez V, Rafael de la Torre, et al. Minor components of olive oil: evidence to date of health benefits in humans. *Nut Rev* 2006; 64:S20-S30
100. Cicero AF, Nascetti S, Lopez-Sabater MC, et al. Changes in LDL fatty acid composition as a response to olive oil treatment are inversely related to lipid oxidative damage: The EUROLIVE study. *J Am Coll Nutr* 2008;27:314-20.
101. Owen RW, Haubner R, Wurtele G, Hull E, Spiegelhalder B, Bartsch H. Olives and olive oil in cancer prevention. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:319-26.
102. Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2011;59:176-86.
103. Moreno-Luna R, Munoz-Hernandez R, Miranda ML, et al. Olive oil polyphenols decrease blood pressure and improve endothelial function in young women with mild hypertension. *Am J Hypertens* 2012;25:1299-304.
104. López MAC, Tárraga PJL, Cerdán MO, Ocaña JML, Celada AR. Constipation in the population over 50 years of age in Albacete province. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98:449-59.

***Artigo submetido
à publicação***

The short-term effects of olive oil and flaxseed oil for the treatment of constipation in hemodialysis patients.

Christiane Ishikawa Ramos¹, Aline Fátima Andrade de Lima², Daniela Gimenes Grilli², Lilian Cuppari³

¹ Graduate Program in Nutrition, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

² Division of Nephrology, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

³ Division of Nephrology and Graduate Program in Nutrition, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Corresponding author: Lilian Cuppari (lcuppari@uol.com.br)

Running title: Management of constipation in hemodialysis patients.

Support: This study was supported by the Oswaldo Ramos Foundation and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

Disclosure: The authors have no conflicts of interest to declare.

Keywords: Bowel disease, Chronic Kidney Disease, Dialysis.

Abstract

Background: Constipation is highly prevalent among patients undergoing hemodialysis (HD). Alternatives for the treatment of this gastrointestinal disorder have been poorly investigated. Therefore, we aimed to evaluate the effects of olive oil and flaxseed oil compared with mineral oil for the treatment of constipation in patients undergoing HD.

Methods: A 4-week, double-blind, randomized, controlled trial was conducted. Fifty constipated patients diagnosed by the Rome III criteria were randomly assigned to receive mineral oil (n=17), olive oil (n=16) or flaxseed oil (n=17). The initial oil dose was 4 mL/day and was adjusted as needed. The impact of the intervention was assessed by the Rome III criteria scores.

Results: The most frequent symptoms of constipation at baseline were comparable among the groups and included “incomplete evacuation” (92%), “lumpy or hard stools” (72%) and “anorectal obstruction” (70%). The Rome III score improved significantly in patients receiving mineral oil (10.5 ± 5.0 to 4.1 ± 4.0 , $p < 0.01$), olive oil (10.3 ± 4.2 to 3.2 ± 3.8 , $p = 0.01$) and flaxseed oil (9.6 ± 4.2 to 6.0 ± 5.1 , $p < 0.01$), with no significant group-by-time interaction ($p = 0.15$). Except for “manual maneuvers”, the score for all other symptoms was reduced similarly in the mineral oil and olive oil groups, whereas only the frequency of evacuation and “lumpy or hard stools” improved in the flaxseed oil group.

Conclusion: We demonstrated that the daily use of olive oil or flaxseed oil was effective for the treatment of constipation in patients undergoing HD. The effect observed was similar to that obtained with mineral oil.

Introduction

Constipation is a multi-symptom gastrointestinal (GI) disorder that negatively impacts the quality of life of those affected and generates abundant healthcare costs.¹ The worldwide prevalence of constipation ranges from 8% to 30%.^{2,3} This high variability is mainly attributed to differences in the criteria used to define this GI disorder. The Rome classification is a recognized standardized symptom-based set of diagnostic criteria for functional gastrointestinal disorders, including chronic constipation.⁴ The system was developed by an international panel of experts for application in both clinical practice and research.

Although there is no standard recommendation for the management of constipation, the current guidelines suggest that first-line treatment should be based on behavioral modifications, which include an increase in fiber and fluid intake and engaging in regular physical exercise. The primary approach also includes the use of bulk-forming agents, probiotics, prebiotics or symbiotics. Medical therapy with laxatives is recommended when such approaches are not successful.^{5,6}

The prevalence of constipation has been shown to be higher in patients undergoing maintenance dialysis than in the general population.⁷⁻⁹ The dialysis modality-based lifestyle, the long-standing medications, especially phosphate binders, and the high frequency of comorbidities, such as diabetes and secondary hyperparathyroidism, are described as the main factors associated with constipation in dialysis patients.⁹⁻¹¹ The management of constipation in the hemodialysis (HD) population is difficult due to the specific dietary restrictions, which limit the intake of fluids and foods naturally rich in fiber. Additionally,

because most laxatives are a source of sodium, magnesium or phosphates, their use should be avoided due to their potential to promote electrolyte disturbances.^{10,12} Therefore, the search for suitable alternatives in the management of constipation is particularly relevant in the HD population. However, to date this issue has been poorly investigated.^{13,14}

Mineral oil has proven efficacy for the treatment of constipation and has been commonly used as an active control in many interventional studies.¹⁵⁻¹⁸ The beneficial effect of mineral oil is attributed to its lubricant and stool-softening actions.^{12,19} Because these properties are related to the lipid content, edible oils may also exert a laxative effect. Therefore, in the present study we aimed to evaluate the short-term effects of olive oil and flaxseed oil compared with mineral oil and the potential of these two edible oils as constipation-treatment alternatives for patients undergoing HD.

Subjects and Methods

This was a double-blind, randomized and controlled trial, conducted for 4 weeks. Constipated patients from a single dialysis unit who had been on hemodialysis therapy for at least 3 months and were older than 18 years of age were included. The exclusion criteria were gastrointestinal diseases other than constipation, previous intolerance to the oils used in the study and cognitive limitations. The study was approved by the University Ethical Advisory Committee and all patients provided written informed consent.

Constipation diagnosis

Constipation was diagnosed by the Rome III criteria.⁴ The diagnosis is established by the presence, for at least three months, of two or more of the following symptoms: “fewer than three evacuations per week”, “straining on evacuation”, “lumpy or hard stools”, “incomplete evacuation”, “anorectal obstruction” and the use of “manual maneuvers” to facilitate evacuation. Each symptom is scored as the following: 0=never or rarely, 1=sometimes, 2=often, 3=most of the time and 4=always. In the present study, the frequency of the symptoms was considered as a continuous variable and a final score ranging from 0 to 24 was calculated. The lowest scores were indicative of fewer constipation symptoms.

Study protocol

From April 2012 to April 2013, the Rome III questionnaire was applied in patients who reported symptoms of constipation or who were using laxatives. The eligible patients were randomly assigned to receive mineral oil (control group; Nujol®, Mantecorp, Rio de Janeiro,

Brazil), olive oil (Gallo[®], Victor Guedes, Abrantes, Portugal) or flaxseed oil (Lino Oil[®], Cisbra, Ijuí, Brazil) for 4 weeks. The randomization was computer-generated (in a ratio of 1:1:1) by an independent investigator, and the allocation assignments were distributed in blocks of 9.

An identical opaque bottle containing 100 mL of oil and a standard spoon (2 mL) were provided to the patients. The initial oil dose was 4 mL/day (2 standard spoons) but could be adjusted as needed. The patients were advised to take the oil separately from their meals, to maintain their habitual diets (including the use of cooking oils) and not to use fiber supplements, prebiotics, probiotics or laxatives.

Weekly visits were conducted to verify the adherence to the oil consumption, to modify the oil dose if necessary and to assess adverse events. Patients were excluded from the study if they had no evacuation for 5 consecutive days, developed oil intolerance, were hospitalized, demonstrated poor compliance to the treatment or wished to be withdrawn from the study.

After 4 weeks, the Rome III questionnaire was applied to evaluate the effect of the intervention. Clinical and biochemical data were obtained from the medical records. Average interdialytic weight gain and ultrafiltration were calculated from 3 consecutive measures. Residual renal function was considered if the patient reported a 24 h urine volume greater than 200 mL. Dialysis adequacy was assessed by Kt/V.²⁰

Statistical analysis

Data distribution was evaluated by the Kolmogorov-Smirnov test. Those data with skewed distributions were square root transformed. Categorical and continuous variables were

expressed as a percentage or the mean and standard deviation, respectively. Comparisons among the groups at baseline were assessed by analysis of variance (ANOVA) with a *post hoc* Bonferroni test or a Pearson Chi-square test, as appropriate. The oil dose and Rome III score were evaluated by ANOVA for repeated measures with a *post hoc* Bonferroni test. The Wilcoxon test was applied to analyze changes in the scores of each of the Rome III symptoms. Student's t-test or Pearson Chi-square test were performed to compare constipated and non-constipated patients after the intervention. All analyses were conducted using SPSS software, version 18 (Chicago, IL, USA). Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

During the study period, 290 patients were evaluated to verify the presence of symptoms of constipation or the continuous use of laxatives. Rome III was applied, and constipation was confirmed in 95 patients (32.8%). Eighty-seven patients met the inclusion criteria. Of these, 19 patients declined to participate, 68 were randomized to the treatment groups, and 50 completed the follow-up (Figure 1). Except for age, which was higher in the excluded patients (n=37) than in those who completed the follow-up (n=50), no other demographic or clinical differences were observed (data not shown).

The main etiologies of CKD in the 50 patients studied were as follows: diabetic nephropathy (32%), hypertensive nephrosclerosis (18%), glomerulonephritis (10%) and polycystic kidney disease (10%). The remaining 30% of the study patients had undetermined causes and other causes of CKD. The baseline symptom frequencies according to the Rome III criteria were as follows: “incomplete evacuation” (92%), “lumpy or hard stools” (72%), “anorectal obstruction” (70%), “straining on evacuation” (66%), “fewer than three evacuations per week” (42%) and “manual maneuvers” to facilitate evacuation (10%). Abdominal pain was reported by 24% of the patients.

The baseline demographic, clinical and laboratory data for all patients and for the oil groups are provided in Table 1. Except for dialysis vintage, which was higher in the olive oil group compared with the mineral oil group, no other differences were observed among the groups. The frequency of each Rome III symptom at baseline was also comparable among the groups (data not shown).

During the follow-up period, adjustments in the oil dose were required for 53%, 69%, 82% of patients in the mineral oil, olive oil and flaxseed oil groups, respectively ($p=0.18$). The average final dose was 6.1 ± 2.7 mL/day of mineral oil, 5.7 ± 2.5 mL/day of olive oil and 6.9 ± 2.7 mL/day of flaxseed oil. No significant group-by-time interaction was observed for the oil dose ($p=0.43$).

Figure 2 displays the Rome III scores at baseline and after intervention according to the oil groups. The scores were reduced significantly within all groups, with no significant group-by-time interaction. Table 2 depicts the scores for each symptom during the follow-up according to the groups. As demonstrated, except for “manual maneuvers”, the scores for all other symptoms were reduced similarly in the mineral oil and olive oil groups, while only the frequency of evacuation and “lumpy or hard stools” improved in the flaxseed oil group. No changes were observed in the laboratory parameters evaluated during the follow-up period (data not shown).

At the end of follow-up, 59%, 63% and 55% of the patients of the mineral oil, olive oil and flaxseed oil groups, respectively, were no longer classified as constipated ($p=0.23$) by the Rome III criteria. In order to analyze the factors associated with the response to the treatment, the patients were grouped as constipated (CG) and non-constipated (NCG). As demonstrated in Table 3, no differences were observed in the baseline demographic, clinical and laboratory data between the CG and the NCG. The groups were also not different with regard to the type and amount of oil used (CG: 5.7 ± 1.7 mL/day and NCG: 5.1 ± 1.6 mL/day; $p=0.17$). As demonstrated in Table 4, the baseline Rome III score was higher in the CG than in the NCG and decreased significantly throughout the intervention within both groups.

Table 4 also depicts that except for “manual maneuvers”, the scores of all other symptoms decreased in the NCG, while only the frequency of evacuation and “lumpy or hard stools” were improved in the CG.

The 3 types of oils were well tolerated with the exception of 5 patients who were discontinued from the study due to intolerance of the oil taste (n=2), diarrhea (n=1) and persistent constipation (n=2) (Figure 1).

Discussion

Constipation is a common complaint among patients on HD. Although the prevalence of this GI disorder has been poorly investigated, studies that have evaluated symptoms related to constipation using different methods in HD population have demonstrated a frequency ranging from 24% to 63%.^{9,21,22} In the present study, using the Rome III questionnaire, a standardized symptom-based set of diagnostic criteria, 32.8% of the patients who reported symptoms of constipation or who were using laxatives were constipated. As far as we know, only one study employed the same method and observed a similar prevalence of constipation (33%) in patients undergoing HD.⁷

In clinical practice, the diagnosis of constipation is based mostly on the low frequency of bowel movements.⁵ However, in the current study, applying more detailed criteria, it was possible to identify other symptoms, such as “incomplete evacuation”, “lumpy or hard stools” and “anorectal obstruction” as more prevalent than the low frequency of evacuation (Figure 2). Our results are in accordance with previous reports in the general population in which few bowel movements did not constitute the major symptom reported by the participants.^{2,23} Therefore, when investigating constipation, it appears advisable to assess a set of symptoms, not merely the frequency of evacuation, to obtain a more accurate diagnosis and thus to employ appropriate treatment.

Few non-controlled clinical trials have evaluated the impact of different therapeutic approaches for constipation in patients on dialysis. In the study by Sutton et al, the replacement of laxatives by soluble dietary fiber supplementation for 4 weeks was effective

in the prevention of constipation in 23 patients on peritoneal dialysis (PD).¹³ In another study that included 25 constipated patients on PD who were poorly responsive to a high-fiber diet, an 8-week intervention with an osmotic agent (polyethylene glycol) increased the frequency of evacuation and improved stool consistency, with mild complaints of cramps, flatus and rectal irritation.¹⁴ Constipation was also improved in two studies that were not specifically designed to investigate the treatment of this GI disorder. Nakabayashi et al, aiming to evaluate the effect of a 2-week intervention of symbiotics on serum levels of p-cresol in nine patients on HD, observed an increase in stool quantity but not in stool consistency or the frequency of evacuation.²⁴ In 20 HD patients, the use of a bifidogenic substrate for 4 weeks to control dyslipidemia improved constipation, but increased other gastrointestinal symptoms, such as abdominal bloating and spasm.²⁵

Due to its effectiveness, mineral oil has been commonly used as a control in studies focusing on the treatment of constipation.^{15,18} Mineral oil is a petroleum derivative that is not absorbed by the intestinal tract, acting as a lubricant and a softening laxative through the formation of a fecal emulsion with lipids and water.^{12,19} Edible oils may also exert a lubricant and stool softening effect due to their lipid content.^{6,26} This effect may be enhanced in CKD patients because it has been demonstrated that such patients have reduced fat absorption, which may result in a greater amount of non-absorbed oil available to exert a laxative effect.^{27,28} It has also been suggested that the interaction between the higher content of long-chain fatty acids, as provided by most edible oils, with bile acids may induce colonic propulsion and secretion, both of which are important stimuli for bowel movements.²⁹

As far as we know the current study is the first to evaluate the effects of edible oils on constipation in patients undergoing HD. We observed that the beneficial effects of olive oil were comparable to those of flaxseed oil, and both interventions were as effective as mineral oil in the treatment of constipation in HD patients. However, when the symptoms were analyzed separately, olive oil appeared to be more effective for reducing constipation symptoms than flaxseed oil.

Despite the overall beneficial effects of oils for constipation symptoms, several of our patients were still classified as constipated after the intervention, independent of the oil used. Because the only difference at baseline between the groups was a higher Rome III score in the constipated patients, the severity of constipation appeared to be the most important factor associated with the persistence of this GI disorder after the intervention. Indeed, in patients who remained constipated, the frequency of evacuation and “lumpy or hard stools” were the only symptoms that improved following the intervention. It is possible that, for these patients, a longer interventional period or a higher dose of the oil might be necessary to achieve a better response. Moreover, potential functional abnormalities in the intestinal tract might have also contributed to the lack of changes in the other symptoms in the constipated group. By investigating the colonic transit time using radiopaque markers in patients undergoing HD, Wu et al observed that half of the patients had longer than normal colonic transit time, which was related to the severity of constipation.¹¹ The authors attributed this finding to disturbances in peristaltic contractions, which could make the patients poorly responsive to dietary modifications or laxative use.

Certain limitations and strengths of our study should be mentioned. Because the evaluation of the constipation symptoms by the Rome III criteria is dependent on the patients' reporting, we cannot exclude a psychological effect due to their expectations of the treatment. Additionally, although the patients were advised to not change their dietary patterns, we did not assess changes in food and fluid intake, which might have influenced the results. Despite these limitations, the strengths of our study include its design and the use of a standardized set of criteria to both diagnose constipation and to evaluate the impact of the intervention.

In conclusion, we demonstrated that the daily use of olive oil or flaxseed oil was effective for the treatment of constipation in patients undergoing HD and that this efficacy was comparable to that obtained with mineral oil. The beneficial effects, the absence of significant adverse events and the applicability of this intervention make the replacement of mineral oil by olive oil or flaxseed oil a healthier alternative for the treatment of constipation in HD patients.

References

1. Dennison C, Prasad M, Lloyd A, Bhattacharyya SK, Dhawan R, Coyne K. The health-related quality of life and economic burden of constipation. *Pharmacoeconomics* 2005;23:461-76.
2. Garrigues V, Galvez C, Ortiz V, Ponce M, Nos P, Ponce J. Prevalence of constipation: agreement among several criteria and evaluation of the diagnostic accuracy of qualifying symptoms and self-reported definition in a population-based survey in Spain. *Am J Epidemiol* 2004;159:520-6.
3. Wald A, Scarpignato C, Mueller-Lissner S, et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:917-30.
4. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
5. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR, 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology* 2013;144:218-38.
6. Bove A, Bellini M, Battaglia E, et al. Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment). *World J Gastroenterol* 2012;18:4994-5013.
7. Cano AE, Neil AK, Kang JY, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with end-stage renal disease undergoing treatment by hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1990-7.

8. Strid H, Simren M, Johansson AC, Svedlund J, Samuelsson O, Bjornsson ES. The prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure is increased and associated with impaired psychological general well-being. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1434-9.
9. Yasuda G, Shibata K, Takizawa T, et al. Prevalence of constipation in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients and comparison with hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1292-9.
10. Shirazian S, Radhakrishnan J. Gastrointestinal disorders and renal failure: exploring the connection. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:480-92.
11. Wu MJ, Chang CS, Cheng CH, et al. Colonic transit time in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;44:322-7.
12. Xing JH, Soffer EE. Adverse effects of laxatives. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1201-9.
13. Sutton D, Dumbleton S, Allaway C. Can increased dietary fibre reduce laxative requirement in peritoneal dialysis patients? *J Ren Care* 2007;33:174-8.
14. Mimidis K, Mourvati E, Kaliontzidou M, et al. Efficacy of polyethylene glycol in constipated CAPD patients. *Perit Dial Int* 2005;25:601-3.
15. Rafati M, Karami H, Salehifar E, Karimzadeh A. Clinical efficacy and safety of polyethylene glycol 3350 versus liquid paraffin in the treatment of pediatric functional constipation. *Daru* 2011;19:154-8.
16. Soares AC, Tahan S, Morais MB. Effects of conventional treatment of chronic functional constipation on total and segmental colonic and orocecal transit times. *J Pediatr (Rio J)* 2009;85:322-8.

17. Tavares CN, Kimbrel JM, Protus BM, Grauer PA. Petroleum Jelly (Vaseline Balls) for the Treatment of Constipation: A Survey of Hospice and Palliative Care Practitioners. *Am J Hosp Palliat Care* 2013.
18. Urganci N, Akyildiz B, Polat TB. A comparative study: the efficacy of liquid paraffin and lactulose in management of chronic functional constipation. *Pediatr Int* 2005;47:15-9.
19. Sharif F, Crushell E, O'Driscoll K, Bourke B. Liquid paraffin: a reappraisal of its role in the treatment of constipation. *Arch Dis Child* 2001;85:121-4.
20. National Kidney Foundation: DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Adequacy. *Am J Kidney Dis* 1997;30:S1-S136.
21. Anzuategui LSY HK, Martins C, Maciel MARM, Anzuategui RR, Riela MC. Prevalence of constipation in chronic dialysis patients. *Brasilian Journal of Nephrology* 2008;30:137-43.
22. Salamon K, Woods J, Paul E, Huggins C. Peritoneal dialysis patients have higher prevalence of gastrointestinal symptoms than hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2013;23:114-8.
23. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:599-608.
24. Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K, et al. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1094-8.
25. Wang HF, Lim PS, Kao MD, Chan EC, Lin LC, Wang NP. Use of isomalto-oligosaccharide in the treatment of lipid profiles and constipation in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2001;11:73-9.

26. Lopez Cara MA, Tarraga Lopez PJ, Cerdan Oliver M, et al. Constipation in the population over 50 years of age in Albacete province. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98:449-59.
27. Aguilera A, Bajo MA, Espinoza M, et al. Gastrointestinal and pancreatic function in peritoneal dialysis patients: their relationship with malnutrition and peritoneal membrane abnormalities. *Am J Kidney Dis* 2003;42:787-96.
28. Drukker A, Levy E, Bronza N, Stankiewicz H, Goldstein R. Impaired intestinal fat absorption in chronic renal failure. *Nephron* 1982;30:154-60.
29. Tarpila A WT, Tarpila S. Flaxseed as a functional food. *Curr Top Nutraceutical Res* 2005;3:167-88.

Table 1. Baseline data from all patients and according to the oil groups.

	Total n=50	Mineral n=17	Olive n=16	Flaxseed n=17	p
Male [n(%)]	29 (58.0)	10 (58.8)	7 (43.8)	12 (70.6)	0.29
Age (years)	50.9 ± 11.8	50.2 ± 10.4	52.2 ± 12.5	50.2 ± 13.1	0.87
Diabetes Mellitus [n(%)]	17 (34.0)	7 (41.2)	4 (25.0)	6 (35.3)	0.61
Dialysis vintage (months)	52.5 ± 53.5	35.2 ± 37.4*	76.8 ± 66.2	46.9 ± 48.3	0.04
BMI (kg/m ²)	24.3 ± 4.2	24.4 ± 4.9	23.6 ± 3.4	24.8 ± 4.3	0.72
IDWG (kg)	2.2 ± 0.9	2.3 ± 0.8	2.1 ± 0.7	2.2 ± 1.1	0.77
UF (L)	2.2 ± 1.1	2.5 ± 1.1	2.1 ± 0.9	2.1 ± 1.3	0.51
Kt/V	1.38 ± 0.24	1.45 ± 0.29	1.44 ± 0.18	1.26 ± 0.19	0.05
Urea (mg/dL)	159.3 ± 39.3	168.9 ± 37.4	160.5 ± 46.7	148.7 ± 32.7	0.33
Potassium (mEq/L)	5.3 ± 0.9	5.3 ± 1.1	5.7 ± 0.7	5.0 ± 0.9	0.10
Phosphate (mg/dL)	5.1 ± 1.2	5.3 ± 1.1	5.2 ± 1.6	4.7 ± 0.9	0.40
Calcium (mmol/L)	1.26 ± 0.10	1.24 ± 0.08	1.24 ± 0.08	1.28 ± 0.14	0.42
Residual renal function [n(%)]	14 (28.0)	4 (23.5)	4 (25.0)	6 (35.3)	0.71
Use of phosphate-binders [n(%)]	35 (70.0)	12 (70.6)	12 (75.0)	11 (64.7)	0.81
Previous use of laxatives [n(%)]	19 (38.0)	6 (35.3)	9 (56.3)	4 (23.5)	0.15

HD: Hemodialysis; BMI: Body mass index; IDWG: Interdialytic weight gain; UF: Ultrafiltration.

*p<0.05, mineral vs olive.

Table 2. Scores of Rome III symptoms during the follow-up according to the oil groups.

	Mineral oil n=17		Olive oil n=16		Flaxseed oil n=17	
	Baseline	Week 4	Baseline	Week 4	Baseline	Week 4
<3 evacuation/week [n(%)]	1.7 ± 1.5	0.5 ± 1.2*	1.4 ± 1.3	0.5 ± 1.0*	1.5 ± 1.5	0.9 ± 1.6*
Lumpy or hard stools [n(%)]	2.4 ± 1.6	0.9 ± 1.2*	2.9 ± 1.2	1.0 ± 1.4*	2.7 ± 1.4	1.4 ± 1.7*
Straining on evacuation [n(%)]	2.4 ± 1.5	1.1 ± 1.4*	2.0 ± 1.5	0.8 ± 1.3*	2.7 ± 1.1	1.8 ± 1.6
Incomplete evacuation [n(%)]	2.4 ± 1.5	0.9 ± 1.2*	2.4 ± 1.5	0.9 ± 1.4*	1.9 ± 1.3	1.4 ± 1.5
Anorectal obstruction [n(%)]	1.6 ± 1.4	0.6 ± 1.1*	1.4 ± 1.3	0.0 ± 0.0*	0.8 ± 0.8	0.5 ± 0.9
Manual maneuvers [n(%)]	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.5

*p<0.05 baseline vs week 4.

Table 3. Baseline data of patients classified as constipated and non-constipated after the intervention.

	Constipated n=24 (48%)	Non-constipated n=26 (52%)	p
Male [n(%)]	14 (58.3)	15 (57.7)	0.96
Age (years)	53.6 ± 10.5	48.3 ± 12.7	0.11
Diabetes Mellitus [n(%)]	10 (41.7)	7 (26.9)	0.27
Dialysis vintage (months)	48.5 ± 44.5	56.2 ± 61.4	0.62
BMI (kg/m ²)	25.1 ± 4.2	23.5 ± 4.2	0.20
IDWG (kg)	2.0 ± 0.8	2.4 ± 0.9	0.12
UF (L)	1.9 ± 1.1	2.5 ± 1.0	0.08
Kt/V	1.34 ± 0.20	1.42 ± 0.27	0.26
Urea (mg/dL)	152.5 ± 39.8	165.7 ± 38.6	0.24
Potassium (mEq/L)	5.1 ± 0.9	5.5 ± 0.9	0.12
Phosphate (mg/dL)	4.8 ± 1.1	5.3 ± 1.3	0.12
Calcium (mmol/L)	1.24 ± 0.10	1.27 ± 0.10	0.31
Residual renal function [n(%)]	8 (33.3)	6 (23.1)	0.27
Use of phosphate-binders [n(%)]	15 (62.5)	20 (76.9)	0.27
Previous use of laxatives [n(%)]	9 (37.5)	10 (38.5)	0.94
Mineral oil [n(%)]	6 (25.0)	10 (38.5)	0.32
Olive oil [n(%)]	7 (29.2)	10 (38.5)	0.47
Flaxseed oil [n(%)]	11 (45.8)	6 (23.0)	0.23

HD: Hemodialysis; BMI: Body mass index; IDWG: Interdialytic weight gain; UF: Ultrafiltration.

Table 4. Rome III parameters of patients classified as constipated and non-constipated after the intervention.

	Constipated n=24			Non-constipated n=26		
	Baseline	Week 4	p	Baseline	Week 4	p
Rome III score ^a	11.3 ± 3.5*	7.5 ± 4.4	<0.01	9.1 ± 4.9	1.6 ± 1.7	<0.01
Rome III components						
<3 evacuation/week [n(%)]	1.8 ± 1.4	1.1 ± 1.6	0.04	1.4 ± 1.4	0.2 ± 0.6	<0.01
Lumpy or hard stools [n(%)]	3.1 ± 1.2*	1.7 ± 1.6	<0.01	2.3 ± 1.5	0.6 ± 1.0	<0.01
Straining on evacuation [n(%)]	2.9 ± 1.1*	2.1 ± 1.5	0.05	1.9 ± 1.4	0.4 ± 0.9	<0.01
Incomplete evacuation [n(%)]	2.3 ± 1.4	1.8 ± 1.5	0.27	2.2 ± 1.5	0.4 ± 0.9	<0.01
Anorectal obstruction [n(%)]	1.2 ± 1.2	0.8 ± 1.1	0.11	1.4 ± 1.3	0.0 ± 0.0	<0.01
Manual maneuvers [n(%)]	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.4	0.71	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.16

* p<0.05 vs baseline of non-constipated group.

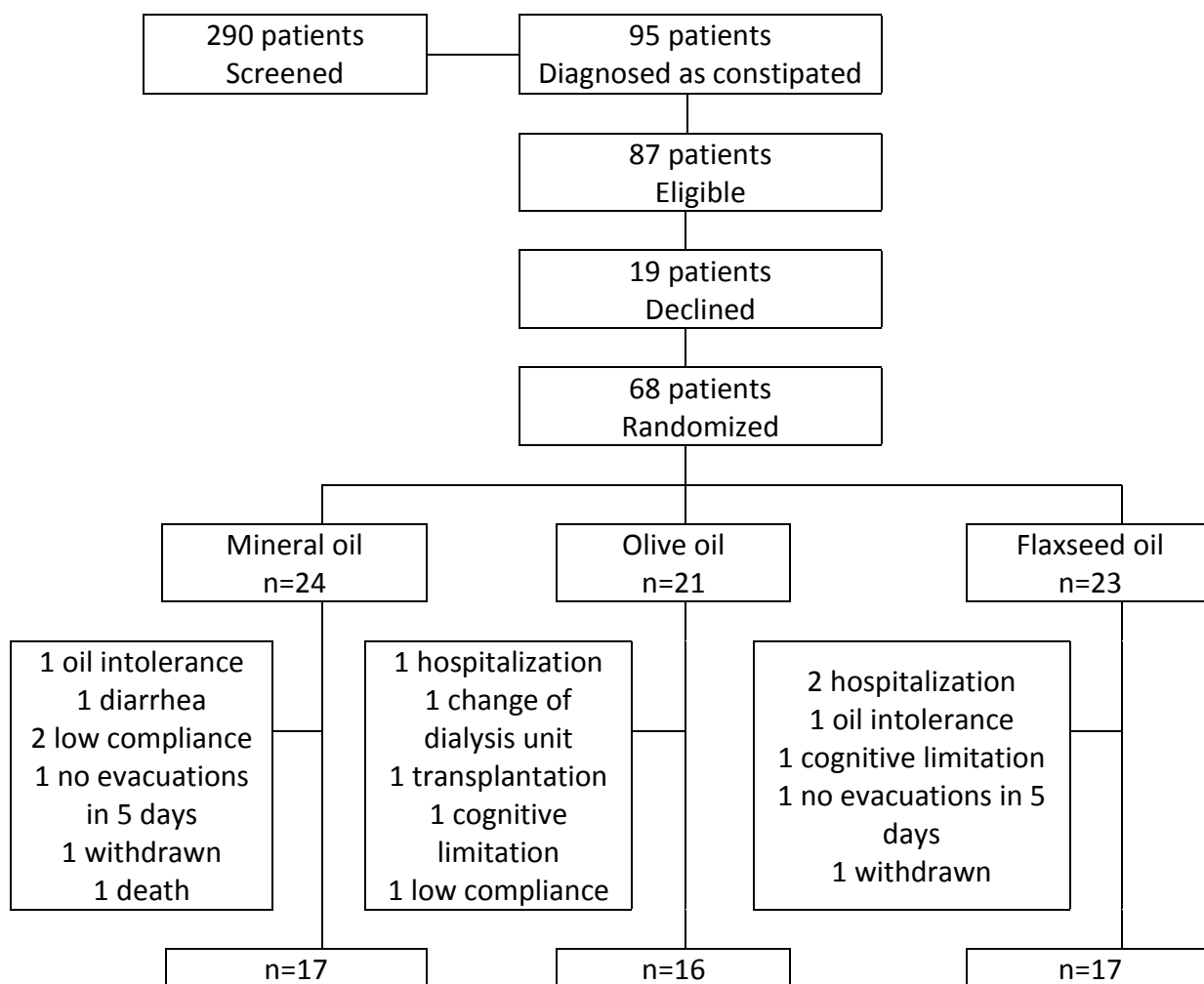


Figure 1. Flow chart of the study.

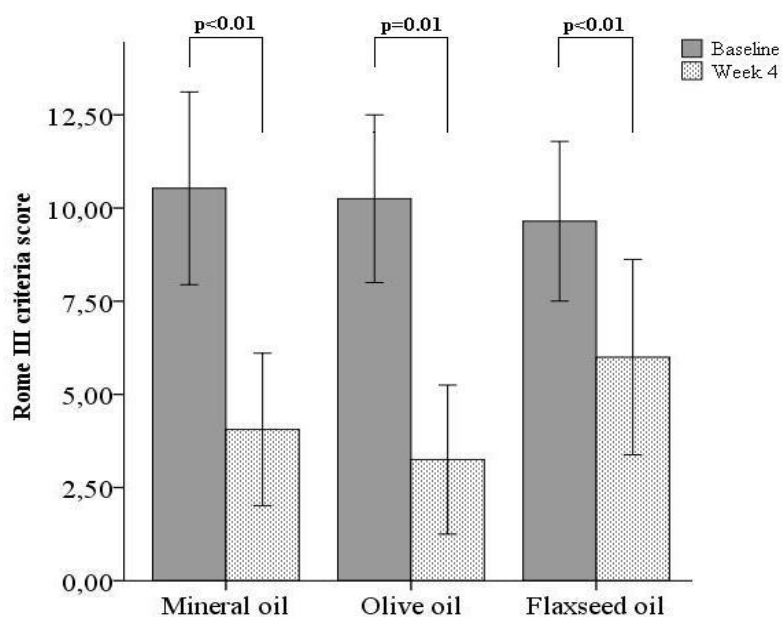


Figure 2. Rome III criteria score during the follow-up according to the oil groups. Values are expressed as the mean and 95% confidence intervals. Group-by-time interaction: $p=0.19$.

Acknowledgements

This study was supported by the Oswaldo Ramos Foundation and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP nº 2012/06605-9). We thank Giovana Sertori for assisting with the data collection.



ANEXOS

Lilian Cuppari

De: onbehalfof+caroline.vinck+ugent.be@manuscriptcentral.com em nome de caroline.vinck@ugent.be
Enviado em: terça-feira, 25 de março de 2014 23:05
Para: lilian@dis.epm.br; lcuppari@uol.com.br
Assunto: RE: The short-term effects of olive oil and flaxseed oil for the treatment of constipation in hemodialysis patients.

Dear Dr Cuppari,

Thank you for submitting the above manuscript to NDT.

Your manuscript number is NDT-00493-2014. Please note this number down and make sure you mention it in all future correspondence.

In order to validate the email addresses of all co-authors, you will all receive an email confirming this manuscript ID.

As corresponding author you can keep track of your manuscript by logging on periodically to Nephrology Dialysis Transplantation Manuscript Central web site (<http://mc.manuscriptcentral.com/ndt>), where the status will be displayed in your Author Center.

OPTIONAL OPEN ACCESS ♦ Please note that if your manuscript is accepted for publication in NDT, you will have the option, at an additional charge, to make your paper freely available online immediately upon publication, under the Oxford Open initiative (see <http://www.oxfordjournals.org/oxfordopen/>). Selecting this option in no way influences the review process of your paper.

Yours sincerely,

Prof. dr. C. Zoccali
Editor-in-Chief, Nephrology Dialysis Transplantation



São Paulo, 1 de Outubro de 2010.
CEP 1226/10

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) LILIAN CUPPARI
Co-Investigadores: Lilian Cuppari (orientadora), Aline Fatima Andrade de Lima, Daniela Gimenes Grilli
Disciplina/Departamento: Nefrologia/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
Patrocinador: Recursos Próprios.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **“Efeito do óleo de linhaça e do óleo de oliva em comparação ao óleo mineral no tratamento da constipação intestinal de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise”.**

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Intervenção terapêutica.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: Risco mínimo, sem procedimento invasivo.

OBJETIVOS: Avaliar os efeitos do óleo de linhaça e do óleo de oliva em comparação ao óleo mineral no tratamento da constipação intestinal de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise..

RESUMO: Serão estudados 90 pacientes adultos com doença renal crônica em programa crônico de hemodiálise da Fundação Oswaldo Ramos- Hospital do Rim e Hipertensão, com quadro de constipação segundo o critério de Romalll. A amostra será composta por pacientes de ambos os gêneros, com idade igual ou superior a 18 anos, submetidos a tratamento de hemodiálise e que aceitem participar do protocolo. Inicialmente, estes pacientes serão novamente avaliados quanto a presença de constipação. Para completar a amostra, as nutricionistas responsáveis pelos turnos de diálise indicarão os pacientes com suspeita de constipação que será então confirmada pelo questionário de Roma III, módulo C3. Os pacientes serão divididos aleatoriamente em 3 grupos: o primeiro receberá cápsulas contendo 500mg de óleo de oliva, o segundo receberá cápsulas contendo 500 mg de óleo de linhaça, enquanto o terceiro receberá cápsulas contendo 500mg de óleo mineral. O estudo terá duração de 5 semanas, sendo a primeira semana de coleta de dados e orientações sobre o protocolo de estudo e 4 semanas de intervenção. Será aplicado o questionário de Roma III, módulo C3 para investigar a constipação. Será realizada entrevista inicial e coletados dados de prontuários. Os pacientes serão orientados a ingerir 4 cápsulas/dia do óleo de acordo com o grupo de intervenção. Os pacientes preencherão diariamente um diário relativo aos hábitos intestinais e informações referentes à intercorrências gastrointestinais. Serão realizadas determinações laboratoriais bioquímicas..

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Estudos tem demonstrado que a semente da linhaça tem efeitos benéficos sobre os sintomas da constipação , sendo este efeito atribuído à presença das fibras solúveis e insolúveis presentes no grão, porém pouco se conhece sobre os efeitos do óleo de linhaça. A utilização de óleos pode ser uma alternativa para o tratamento da constipação nos pacientse renais crônicos em virtude das restrições que os demais tratamentos oferecem..

MATERIAL E MÉTODO: Estão descritos os procedimentos do estudo.



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 1 de Outubro de 2010.
CEP 1226/10

TCLE: Adequado, contemplando a resolução 196/96.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: Sem financiamento externo - R\$ 14520,90.

CRONOGRAMA: 7 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: Especialização.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: **26/09/11** e **25/09/12**.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 1 de Outubro de 2010.
CEP 1226/10

Ilmo(a) Sr(a)

Pesquisador(a): LILIAN CUPPARI

Disciplina/Departamento: Nefrologia/Medicina

Título do estudo: Efeito do óleo de linhaça e do óleo de oliva em comparação ao óleo mineral no tratamento da constipação intestinal de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU E APROVOU o(a) Solicitação de alteração do pesquisador principal, de LILIAN CUPPARI para CHRISTIANE ISHIKAWA RAMOS do projeto de pesquisa acima referenciado.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

APÊNDICE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
FUNDAÇÃO OSWALDO RAMOS – SERVIÇO DE NUTRIÇÃO
QUESTIONÁRIO DE ROMA III – MÓDULO DE CONSTIPAÇÃO

Nome: _____ Turno: _____ Data: _____

1. Nos últimos 3 meses com que frequência você teve desconforto ou dor em qualquer lugar do seu abdômen?

(0) Nunca → **PULE PARA QUESTÃO 9**

(1) < 1x/mês (2) 1x/mês (3) 2-3x/mês (4) 1x/semana (5) > 1x/semana (6) diariamente

2. Para mulheres: esse desconforto ou dor ocorre somente durante o período menstrual e não nos outros dias?

(0) Não (1) Sim (3) Não se aplica (menopausa ou sexo masculino)

3. Você teve esse desconforto ou dor por 6 meses ou mais?

(0) Não (1) Sim

4. Com que frequência esse desconforto ou dor melhora ou cessa depois que você evacua?

(0) Nunca/raramente (1) às vezes (2) Frequentemente (3) Maioria das vezes (4) Sempre

5. Quando começa essa dor ou desconforto você evacua com maior frequência?

(0) Nunca/raramente (1) às vezes (2) Frequentemente (3) Maioria das vezes (4) Sempre

6. Quando começa essa dor ou desconforto você vai com menor frequência ao banheiro?

(0) Nunca/raramente (1) às vezes (2) Frequentemente (3) Maioria das vezes (4) Sempre

7. Quando começa essa dor ou desconforto você tem escape fecal?

(0) Nunca/raramente (1) às vezes (2) Frequentemente (3) Maioria das vezes (4) Sempre

8. Quando começa essa dor ou desconforto com que frequência suas fezes ficam endurecidas?

(0) Nunca/raramente (1) às vezes (2) Frequentemente (3) Maioria das vezes (4) Sempre

9. Nos últimos 3 meses com que frequência você teve menos de 3 evacuações (0 a 2) por semana?
(0) Nunca/raramente (1) às vezes (2) Frequentemente (3) Maioria das vezes (4) Sempre
10. Nos últimos 3 meses com que frequência você teve fezes endurecidas ou fragmentadas?
(0) Nunca/raramente (1) às vezes (2) Frequentemente (3) Maioria das vezes (4) Sempre
11. Nos últimos 3 meses com que frequência você fez força durante a evacuação?
(0) Nunca/raramente (1) às vezes (2) Frequentemente (3) Maioria das vezes (4) Sempre
12. Nos últimos 3 meses com que frequência você teve a sensação de esvaziamento incompleto mesmo após a evacuação?
(0) Nunca/raramente (1) às vezes (2) Frequentemente (3) Maioria das vezes (4) Sempre
13. Nos últimos 3 meses com que frequência você teve a sensação que as fezes podiam não ter passado (bloqueado) quando você estava evacuando?
(0) Nunca/raramente (1) às vezes (2) Frequentemente (3) Maioria das vezes (4) Sempre
14. Nos últimos 3 meses com que frequência você realizou manobras manuais (apertou em cima ou em volta do anus) para completar a evacuação?
(0) Nunca/raramente (1) às vezes (2) Frequentemente (3) Maioria das vezes (4) Sempre
15. Nos últimos 3 meses com que frequência você teve dificuldade para relaxar ou permitir a saída das fezes durante a evacuação?
(0) Nunca/raramente (1) às vezes (2) Frequentemente (3) Maioria das vezes (4) Sempre
16. Alguns dos sintomas de constipação listados nas questões 9 a 15 começaram há mais de 6 meses?
(0) Não (1) Sim
17. Nos últimos 3 meses com que frequência você teve escape fecal ou teve fezes moles ou líquidas?
(0) Nunca/raramente (1) às vezes (2) Frequentemente (3) Maioria das vezes (4) Sempre

Critério de diagnóstico para constipação funcional (2 ou mais sintomas abaixo)

Questão 9 > 1	Questão 10 > 1	Questão 11 > 1	Questão 12 > 0	Questão 13 > 0	Questão 14 > 0	Constipado?