

## CONSTIPAÇÃO INDUZIDA POR OPIÓIDES EM CUIDADO PALIATIVO: O ESTADO DA ARTE

Opioid-induced constipation in palliative care: state of the art

Presión de vientre induzida por opióides en cuidado paliativo: el estado del arte

Geslaney Reis da Silva<sup>1</sup>, Erlania do Carmo Freitas<sup>2</sup>, Rudval Souza da Silva<sup>3</sup>, Maria Patrícia Milagres<sup>4</sup>, Rita Narriman Silva de Oliveira Boery<sup>5</sup>

### Como citar este artigo:

Silva GR, Freitas EC, Silva RS, Milagres MP, Boery RNSO. Constipação induzida por opióides em cuidado paliativo: o estado da arte. 2020 jan/dez; 12:1116-1124. DOI: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.rpcfo.v12.8008>.

### RESUMO

**Objetivo:** Objetivou-se realizar o estado da arte de publicações que relatem estratégias de como minimizar a constipação induzida pelo uso de opióides, de pacientes em cuidado paliativo. **Método:** Trata-se de um estudo exploratório através de uma revisão integrativa em quatro bases de dados de artigos publicados entre os anos de 2013 a 2017. **Resultados:** Evidenciaram-se 117 publicações, as quais 17 apresentaram os critérios de inclusão da pesquisa. **Conclusão:** Apesar das drogas aliviarem a dor, as reações adversas geram desconforto e perda da qualidade de vida. Existem dados limitados referentes ao tratamento da constipação intestinal em cuidado paliativo. Observou-se que poucos autores mencionaram a dieta como auxiliador no quadro, enfatizando o uso de medicamentos. Mais estudos devem ser estimulados no intuito de encontrar o equilíbrio entre analgesia e redução de efeitos adversos causados pelos opióides.

**Descritores:** Morfina; Constipação; Cuidados paliativos.

### ABSTRACT

**Objective:** The study's purpose has been to address the state of the art in investigations such as clinical trials, systematic reviews with meta-analysis and case studies, which report how to minimize opioid-induced constipation in patients undergoing palliative care. **Methods:** This is an exploratory study through an integrative review of four databases addressing published articles from 2013 to 2017. **Results:** A total of 117 publications were presented, which 17 presented the inclusion criteria. The studies describe the prevalence of constipation rates induced by the use of opioids. **Conclusion:** Although these drugs alleviate pain, the adverse reactions may generate discomfort and

1 Discentes do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde, pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Campus de Jequié, Bahia, Brasil.

2 Discentes do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde, pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Campus de Jequié, Bahia, Brasil.

3 Professor Doutor. Docente do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde, pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Campus de Jequié, Bahia, Brasil.

4 Professora Doutora. Docente do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde, pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Campus de Jequié, Bahia, Brasil.

5 Professora Doutora. Docente do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde, pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Campus de Jequié, Bahia, Brasil.

loss of the patient's life quality. There are limited data on the treatment of constipation. It was observed that few authors mentioned diet as a helper on this situation, emphasizing the use of medications. Further studies should be encouraged aiming to find the balance between analgesia and reduction of adverse effects.

**Descriptors:** Morphine, constipation, palliative care, nursing and health, nutrition.

## RESUMÉN

**Objetivo:** Se objetivó realizar el estado del arte de publicaciones que relatan estrategias de cómo minimizar el constipación inducida por el uso de opioides, de pacientes en cuidado paliativo. **Método:** Se trata de un estudio exploratorio a través de una revisión integrativa en cuatro bases de datos de artículos publicados entre los años de 2013 a 2017. **Resultados:** Se evidenció 117 publicaciones, las cuales 17 presentaron los criterios de inclusión de la investigación. **Conclusión:** A pesar de las drogas aliviar el dolor, las reacciones adversas generan incomodidad y pérdida de la calidad de vida. Existen datos limitados referentes al tratamiento del estreñimiento intestinal en el cuidado paliativo. Se observó que pocos autores mencionaron la dieta como auxiliador en el cuadro, enfatizando el uso de medicamentos. Más estudios deben ser estimulados con el fin de encontrar el equilibrio entre analgesia y reducción de efectos adversos causados por los opioides.

**Descriptores:** Morfina; Presión de vientre; Cuidados paliativos.

## INTRODUÇÃO

A dor é uma das angústias mais vivenciadas em pacientes com câncer. Apesar de tantas crenças e medos sobre o uso dos opióides, para o tratamento da dor no câncer em seus estágios de moderado a grave, publicações antigas da Organização Mundial de Saúde – OMS,<sup>1</sup> sustentadas pelas recentes diretrizes internacionais,<sup>2,3</sup> sugerem que, o uso dos opióides sejam a melhor alternativa, evidenciando o uso da morfina<sup>4</sup>. Todavia, os efeitos colaterais como a constipação induzida por opióides merece destaque.<sup>5,6</sup>

Estudos<sup>5,7</sup> relatam a prevalência de neoplasias, doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e outros agravos, que geram morbidades e incapacidades, e sua associação aos cuidados paliativos. E paliar um tratamento frente à doença sem expectativa de cura ainda é uma questão geradora de conflitos.

A OMS<sup>8</sup> define que, “cuidado paliativo” é o atendimento total ativo, com uma abordagem que promova a qualidade de vida de pacientes e seus familiares, que enfrentam doenças que ameacem a continuidade da vida e não responde ao tratamento curativo, através da prevenção e alívio do sofrimento.<sup>5,6,9</sup>

Os opióides são drogas de escolha mais eficazes no tratamento da dor na intensidade de moderada a grave, principalmente em doenças avançadas e malignas.<sup>2,10</sup> Os receptores de opióides estão distribuídos em células do corpo, destaca-se as dos sistemas neurais e entericas. Os opióides ao ativarem os receptores  $\mu$  ( $\mu$ ) no intestino, reduzem a liberação de acetilcolina e outros neurotransmissores, que controlam as contrações musculares entéricas responsáveis pela atividade propulsora, levando a maior absorção de fluidos e diminuindo a secreção intestinal que resseca o bolo fecal, reduzindo os espasmos do cólon e esfíncter anal, levando a constipação intestinal

e gastroparesia. Os pacientes queixam de sensação de evacuações incompletas, distensão abdominal, acumulação de gases, entre outros.<sup>10</sup>

Os efeitos dos opióides são angustiante, ao ponto dos pacientes preferirem renunciar o uso dessas drogas.<sup>12,13</sup> Pesquisas<sup>4,10,14</sup> descrevem que, a constipação induzida por opióides é estimada entre 40% a 70% das pessoas que recebem opióides. Em contrapartida, existem singularidades de queixas de constipação em cuidados paliativos, que não se relacionam com o uso dos opióides, sugere-se que quadros de inapetência, náuseas e vômitos que diminuem a ingesta alimentar, evoluem para constipação.

Diante das indagações, o presente estudo objetiva, realizar o estado da arte de publicações que relatem estratégias de como minimizar a constipação induzida pelo uso de opióides, de pacientes em cuidado paliativos.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, através do estado da arte. Para o levantamento bibliográfico foram selecionados três descritores: “*Constipation*”; “*Palliative Care*”; “*Morphine*” e os operadores booleanos “*and*” e “*or*”.<sup>27</sup> Foi elaborada a questão norteadora da pesquisa: Como diminuir os sintomas da constipação induzida por opióides em pacientes em cuidados paliativos em uso de morfina?

Foram incluídos os artigos publicados em periódicos, que usaram metodologias com ensaios clínicos randomizados com crianças e adultos, estudos de casos e revisões sistemáticas com meta-análises publicados entre os anos de 2013 a 2017, nos idiomas inglês, espanhol e português, que abordem estudos com pacientes em cuidado paliativo, que usam morfina ou outros opióides, como terapêutica para dor de moderada a crônica e que tenham evoluído com quadros de constipação intestinal induzida por opióides.

Excluíram-se os *guidelines*, os artigos que possuíam conflitos de interesses e não possuía ensaio clínico, os artigos que encontravam-se com acesso restrito no qual os autores principais não responderam as correspondências eletrônicas solicitadas até o presente momento (n=5), artigos com pesquisa com animais; as revisão bibliográfica sem meta-análise; artigos que tratavam da dor crônica com opióides porém sem cuidados paliativos e pesquisas que não condiziam com o desfecho da pesquisa e não respondiam a questão norteadora proposta.

Utilizou-se como estratégias de busca na literatura, artigos disponíveis nas bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), *SAGE Journals*, *PubMed* e para evitar vieses de confirmação foram utilizadas as revisões sistemáticas na base *The Cochrane Library - Cochrane Reviews* nos meses entre setembro e outubro de 2017.

Para categorização dos estudos selecionados, foram encontrados no banco de dados da CAPES 45 artigos; na BVS 09 artigos, sendo 04 em comum com os encontrados na CAPES; no *SAGE Journals* foram encontrados 61 artigos, com 09 em comum com a base CAPES, foram encontrados

04 revisões na base *Cochrane Library*, sendo 03 comum aos encontrados na base da CAPES, e foram encontrados 18 artigos na base *PubMed* sendo destes: 04 em comum com os achados na base CAPES, 01 comum na base *Cochrane*, 13 artigos novos, onde foram aproveitados 07 artigos que abordavam o tema. No final foram encontrados nas bases de pesquisas 117 artigos.

Foi realizada a avaliação crítica de cada um dos artigos levantados na pesquisa e logo após as análises críticas dos 117 artigos encontrados, apenas 17 artigos se encaixaram nos critérios de inclusão da presente pesquisa, sendo destes 11 estudos com ensaios clínicos, 02 estudos de casos e 04 revisões sistemáticas com meta-análise.

## RESULTADOS

Os artigos com ensaios clínicos e dois relatos de casos, estão apresentados no Quadro 1.

**Quadro 1** - artigos que retratam a constipação induzida por opióides em paciente em cuidados paliativos

| Autores                                  | Amostra   | Objetivo do estudo  | Método   | Resultados   |
|--|---|---|--|--|
| GRETTON et al. <sup>5</sup>              | 228 pacientes em uso de morfina por mais de 30 dias   | Investigar a associação entre concentrações de morfina plasmática e os efeitos clínicos da morfina em pacientes com câncer  | Ensaio clínico prospectivo de observação de pacientes com câncer que usam morfina oral para dor de moderada a grave.   | Não foi observada associação significativa entre concentrações plasmáticas de morfina e metabólitos e outros efeitos colaterais (náuseas, vômitos, constipação, diarreia).   |
| YEOMANSON, CHOCHAN e MAYER <sup>15</sup> | Criança de sexo masculino de 03 anos de idade portador de alveolar amplamente metastático rabdomiossarcoma  | Observar os efeitos da droga Methylnaltrexone em criança em tratamento oncológico que cursa com constipação induzida por opióides   | Estudo de caso de uma criança em uso de opióides (120 mg de diamorfina intravenosa /24 h em infusão contínua) evoluindo com constipação induzida por opióides, fez uso de laxante a base de sódio docusato e picossulfato de sódio por pouco tempo por ter sabor desagradável, onde foi prescrito Methylnaltrexone   | A criança evacuou 10 minutos após uso do Methylnaltrexone (150 mcg/kg intravenosa). Mostra a eficácia do uso de um controlador da constipação frente ao tratamento com opióides.   |
| DHINGRA et al. <sup>16</sup>             | 169 pacientes onde 68 com câncer avançado e constipação induzida por opióides. Dos 68, 17 usaram laxantes orais ou enemas por mais de 3 dias por semana e desses apenas 12 participaram da entrevista | Usar métodos de pesquisa qualitativa para entender melhor o sofrimento psicológico e a carga associada com constipação induzida por opióides e seu tratamento em pacientes com câncer avançado  | Estudo qualitativo com análise de conteúdo temático, com entrevistas semi-estruturadas com questões que norteiam a percepção de sofrimento psicológico dos sintomas da constipação induzida pelo uso de opióides. Os pacientes faziam uso diário de opióides há mais de 04 semanas (Hydromorphone IV; Fentanyl; Oxycodone; Methadone) e uso de laxante oral ou uso de enema por mais de 3 dias por semana. | Os pacientes tiveram sofrimento psicológico como alterações depressivas e ansiedade antecipatória relacionada à constipação. E acreditavam na dieta para tratar a constipação.   |
| NEEFJES et al. <sup>17</sup>             | 195 Paciente em cuidado paliativos em uso de morfina (n=78), oxicocona (n=78) e fentanil (n=39), que irão receber doses Metilnaltrexona de acordo com o peso para efeito de laxação.                  | Objetivo geral é determinar a eficácia da prescrição de Metilnaltrexona para tratamento da constipação induzida por opióides em pacientes em uso de morfina, oxicocona e fentanil, e explorar os efeitos dos imunomoduladores e antiangiogênicos da metilnaltrexona | Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, prospectivo, paralelo, onde irá avaliar a eficácia da metilnaltrexona entre grupos de pacientes em cuidados paliativos, usuários de clínicas, ambulatórios e enfermarias de hospitais na Holanda, usando diferentes tipos de opióides.  | Os pacientes tratados com sulfato de morfina, oxicocona e fentanil apresentaram queixas de constipação em 70, 75 e 40%, respectivamente e após a intervenção foram observado melhoras em 60% dos pacientes da morfina; 60% dos pacientes da oxicocona e 25% dos pacientes no grupo fentanil, e efeito de laxação nas 04 horas após o uso da metilnaltrexona. |

| Autores                        | Amostra   | Objetivo do estudo   | Método  | Resultados   |
|--------------------------------|---|--|---|--|
| NALAMACHU et al. <sup>18</sup> | 02 grupos com 301 e 302 pacientes em cuidados paliativos com expectativa de vida de 1 a 6 meses que evoluíram com constipação induzida pelo uso de opióides   | Avaliar a eficácia e tolerabilidade da metilnaltrexona nessa população   | Ensaio clínico com 02 grupos randomizado, duplo cego controlado por placebo. O grupo com 301 pacientes possuíam constipação em 48 horas e usavam morfina (dose média < 150 mg/dia vs ≥ 150 mg/dia) e laxantes onde foram randomizados 154 onde receberam 0,15 mg/kg de metilnaltrexona subcutânea (n=47) e 0,30 mg/kg (n=55) ou placebo (n=52) durante 28 dias seguida de 3 meses. O grupo com 302 foram randomizados 133 pacientes que apresentavam menos de 03 evacuações por semana ou sem evacuação em 48 horas também em uso de morfina e laxantes onde receberam metilnaltrexona subcutânea 0,15 mg/kg (n=62) e o placebo (n=71). | Observou-se que 33% do grupo que usaram 0,15 mg/Kg da droga evoluíram com constipação contra 19% dos que receberam 0,30 mg/Kg e placebo 36 %. A metilnaltrexona subcutânea fornece uma resposta rápida, em pacientes com doença avançada sendo a dose 0,30 mg/kg favorável na população estudada.  |
| TAYLOR et al. <sup>19</sup>    | 171 portadores de câncer de osso em fase de dor crônica em uso de pelo menos 60 mg/dia de morfina oral ou equivalente durante a média de 325 dias.  | Investigar o uso prolongado do spray de Pectina de fentanil (FPNS) para o tratamento de dor progressiva em câncer em pacientes que recebem terapia com opióides regularmente | Ensaio clínico com 171 pacientes em fase de dor crônica do câncer em uso médio de 60 mg/dia de morfina oral e foram conduzidos a usar FPNS em 100-800 µg de doses prescritas por médicos.   | Havia 163 pacientes com uso documentado de FPNS. A duração média de uso foi de 325 dias; 46 pacientes usaram FPNS por ≥ 360 dias; a duração máxima foi de 44 meses. Setenta por cento dos pacientes não alteraram sua dose de FPNS. As queixas mais comuns, foram insônia, 9,9%; náusea, 9,4%; vômito, 9,4%; e edema periférico, 9,4%. A incidência global de queixas relacionados ao FPNS foi de 11,1%, sendo a mais comum constipação (4,1%), sem relação aparente da dose.                      |
| HUANG et al. <sup>9</sup>      | 36 pacientes com câncer receberam infusão contínua de morfina e ropivacaína via cateter intratecal através de uma porta subcutânea.   | Comparar a eficácia e a segurança de uma infusão intratecal contínua de morfina e ropivacaína versus morfina intratecal isolada para dor de câncer                           | Ensaio clínico randomizado duplo-cego   | A constipação não foi observada, pois a maioria dos pacientes tratados com opióides sistêmicos nesta pesquisa foram tratados com laxantes, antes do manejo intratecal.   |
| KURITA et al. <sup>20</sup>    | 1147 pacientes oncológicos em tratamento com opióides para controle da dor no câncer, sendo eles em uso de: morfina (n = 581), oxicodona (n = 298), e fentanil (n = 268), idade entre 18 a 80 anos. | Analisar se os sintomas e efeitos adversos dos opióides dos pacientes com câncer se associa com redução da função renal  | Ensaio clínico randomizado, multicêntrico transversal com 1147 pacientes nos anos de 2005 a 2008 tratados com opióides (morfina/ oxicodona/ fentanil) durante pelo menos 03 dias onde foram avaliados peso, altura, concentrações séricas de opióides e creatinina, onde evoluíram com queixas dos sintomas: fadiga, náuseas, vômitos, dor, perda de apetite, constipação e disfunção cognitiva.  | Foi observada queixas de obstipação severa e perda de apetite associados a baixa da função renal apenas em pacientes que apresentaram concentrações séricas de morfina acima de (≥ 41,89 nmol/L). Os outros dois opióides da pesquisa, parecem ser mais seguros no tratamento da dor no câncer. Pacientes que apresentaram concentrações séricas de oxicodona acima de (> 99,58 nmol/L) eram mais propensos a relatar fadiga grave. Pacientes tratados com Fentanil, não foram observados queixas. |

| Autores                        | Amostra   | Objetivo do estudo   | Método  | Resultados  |
|--------------------------------|---|--|---|---|
| JANKU et al. <sup>3</sup>      | 229 pacientes com câncer avançado e 134 com outras doenças tratados com opióides e todos cursavam com constipação induzida por opióides   | Avaliar a eficiência da Metilnaltrexona-MNTX em pacientes em cuidados paliativos com constipação induzida por opióides   | Ensaio clínico randomizado controlado por placebo. Dos 229 pacientes com câncer, 117 (51%) foram tratados com MNTX e 112 (49%) foram tratados com placebo durante a porção duplo-cega do estudo   | Pacientes tratados com MNTX foram mais prováveis de ter uma resposta (laxação dentro de 4 horas após o primeiro administração) em comparação com pacientes tratados com placebo (72/117, 62% vs. 5/112, 4%, P <0,001). Conclui-se que a metilnaltrexona, que é utilizada para o tratamento da constipação induzida por opióides, poderia influenciar positivamente na sobrevivência dos pacientes.  |
| HIGUCHI et al. <sup>21</sup>   | Adolescente de 14 anos sexo feminino onde desenvolveu um tumor intrapelvico proveniente da medula espinal lombossacral detectado desde os 4 anos  | Mostrar a eficácia do uso de drogas subaracnóidea em bomba de infusão contínua sem sedação   | Estudo de caso onde foi acompanhado a terapia com opióides e infusão de fármacos subaracnóidios para tratamento pediátrico. Foram usado inicialmente altas doses de Gabapentina, tramadol e pentazocina porem não conseguiam aliviar os quadros de dores evoluindo para a administração de morfina 50 mg por dia, e logo depois foi iniciado infusão em bomba de bupivacaína via subaracnóide | Foi observada constipação severa devido ao íleo paralítico induzido pelo opioide, sendo necessário trocar as drogas, onde foi iniciado a infusão em bomba de bupivacaína via cateter subaracnóide, onde foi observada redução da sedação, melhora do nível de consciência onde passou a ler, comer e assistir TV e melhora das funções intestinais. Em conclusão, a infusão contínua de drogas subaracnóidea ofereceu analgesia efetiva, diminuiu os efeitos colaterais de opióides sistêmicos. |
| FERNÁNDEZ et al. <sup>22</sup> | 99 prontuários médicos, de crianças com idade média era de 8 anos, 64,6% eram do sexo masculino em uso de opióides de 0,5 mg/kg/h.  | Descrever a experiência no uso de opióides para o tratamento da dor em pacientes pediátricos com câncer avançado em cuidados paliativos  | Estudo retrospectivo de pacientes admitidos no Program no Hospital Roberto del Río entre 2002 e 2013  | Dois terços dos pacientes estudados exigiram opióides fortes, com os quais foi obtido um tratamento adequado da dor, sem complicações graves observadas. O uso de opióides neste grupo de pacientes, seguindo um protocolo, é considerado efetivo e seguro. Dos 66 pacientes que tomaram opióides fortes, 89% exigiram menos de 0,5 mg/kg/h. A constipação foi o efeito secundário mais freqüentemente observado.   |
| ROBERTO et al. <sup>4</sup>    | 336 pacientes oncológicos com dor nos estágios de moderado a grave tratados com Fentanil Transdémico - TDF e Oxiconona oral - OXN (119 TDF e 191 OXN) durante 28 dias   | Objetiva cobrir parcialmente a lacuna existente entre a comparação entre o uso do TDF e OXN no controle da dor e com menor incidência de constipação induzida por opioide.                 | Ensaio clínico prospectivo com pacientes oncológicos com dor no estágio de moderado a grave matriculados consecutivamente em dois experimentos prospectivos de 28 dias, recebidos TDF ou OXN-PR. Para comparar a eficácia e a segurança de TDF e OXN-PR, utilizamos a análise de pontuação de propensão para ajustar a heterogeneidade entre os dois grupos de pacientes.                     | A dose diária de opioide final expressa como equivalente de morfina foi de 113,6 mg para TDF e 44,5 mg para OXN-PR. Relatos de constipação induzida por opióides foram observados nos dois grupos (32,6% após TDF vs 24,7% após OXN-PR) sendo menor no grupo que OXN. Os sintomas gastrointestinais como Náuseas, vômitos e boca seca foram significativamente menos freqüentes no grupo OXN-PR do que no grupo TDF.  |
| NOSEK et al. <sup>23</sup>     | 62 pacientes com câncer tratados em domicilio e ambulatorial com tempo de sobre vida esperado de pelo menos 40 dias sem disfunção renal ou hepática, durante 28 dias. Apenas 53 pacientes concluíram a pesquisa | Comparar o efeito analgésico e os efeitos adversos durante o uso da morfina oral, oxiconona oral, fentanil transdémico e buprenorfina em pacientes com câncer em estágios avançados da dor | Ensaio clínico randomizado onde os pacientes utilizaram morfina (14), oxiconona (16), fentanil (15) e buprenorfina (17) durante 28 dias. Todos pacientes receberam 10 mL de lactulose como profilaxia da constipação.   | Observou-se um efeito ligeiramente melhor, porém insignificante, da morfina, em comparação com outros opióides. Para a função intestinal, não foram encontradas alterações significativas de sintomas de constipação durante o ensaio, porem leva-se em consideração que todos os pacientes receberam 10 mL de lactulose como profilaxia.   |

Fonte: artigos encontrados nas bases de pesquisas CAPES, BVS, SAGE Journals, Pubmed (2013 a 2017).

## DISCUSSÃO

Diante das revisões dos estudos é possível observar que, a morfina é o opióide de maior escolha para minimizar a dor do câncer. Os autores<sup>5</sup> acompanharam pacientes oncológicos em cuidados paliativos em uso de morfina via oral e investigaram os efeitos colaterais da morfina de acordo com as suas concentrações séricas, e concluíram que, quanto maior as dosagens séricas da droga maior as queixas dos efeitos colaterais como constipação.

Outros estudiosos<sup>20</sup> realizaram um ensaio clínico com 1147 pacientes oncológicos em tratamento com opióides (morfina, oxicodeona e fentanil) e observaram a redução da taxa de filtração glomerular. Os autores observaram comprovaram que destes opióides o que apresentou mais queixas de constipação e baixa de apetite associados a baixa da função renal foram apresentados nos pacientes que apresentaram concentrações séricas de morfina acima de ( $\geq 41,89$  nmol/L). Os outros dois opióides da pesquisa parecem ser mais seguros no tratamento da dor no câncer. Pacientes que apresentaram concentrações séricas de oxicodeona acima de ( $> 99,58$  nmol/L) eram mais propensos a relatar fadiga grave. Pacientes tratados com Fentanil, não foram observadas queixas.

Em contrapartida, são vários os estudos que enfatizam o uso de laxantes com opióides para tratar a constipação. Em cuidados paliativos os autores<sup>17</sup>, destacam o uso do laxante Metilnaltrexona. Eles estudaram um grupo de pacientes ( $n=195$ ) em cuidados paliativos em tratamento da dor com opióides em destaque a morfina, onde usaram a metilnaltrexona, e tiveram os efeitos de laxação logo nas 04 horas após o uso. Os próprios autores deste estudo sugerem um estudo randomizado com placebo em uma população maior. Foi o que os autores<sup>18</sup>, conseguiram realizar com 02 grupos de pacientes um com  $n=301$  e outro com  $n=302$ , onde utilizaram dosagens diferentes do metilnaltrexona em pacientes em uso de morfina (dose média  $< 150$  mg/dia *versus*  $> 150$  mg/dia), e concluíram que a metilnaltrexona subcutânea fornece uma resposta rápida, robusta e consistente em pacientes com doença avançada sendo a dose 0,30 mg/kg favorável na população estudada.

Em um trabalho<sup>23</sup> em que se utilizaram laxantes profiláticos, foi evidenciado que os opióides experimentais mostraram perfil semelhante e a gravidade dos efeitos adversos. A profilaxia de laxantes impediu a constipação. Nesse sentido, outro grupo de estudiosos<sup>22</sup> evidenciou que, os efeitos colaterais registrados em relação ao uso de opióides de 83,4% nos pacientes e estes apresentaram algum tipo de efeito colateral, sendo o mais frequente a constipação, ressaltando a ausência de efeitos graves, como depressão respiratória e anafilaxia. E conclui o estudo com a afirmativa que se faz necessário a indicação profilática de laxantes, estimulantes da motilidade intestinal e antieméticos na terapia da dor.

Em outro ensaio clínico<sup>13</sup> com 229 pacientes oncológicos em cuidados paliativos que usaram opióides e evoluíram com constipação e avaliaram a eficácia do metilnaltrexona. E observaram o efeito da laxação em até 04 horas após uso. Os autores dessa pesquisa também utilizaram revisões nas bases *Cochrane Collaboration* para avaliar o risco de vieses

em ensaios randomizados com metilnaltrexona, e concluíram que o uso dos opióides associado ao metilnaltrexona, gera qualidade de vida em cuidados paliativos.

O mesmo efeito de laxação foi observado diante de um estudo de caso<sup>15</sup> com uma criança do sexo masculino portador de câncer em fase de dor de moderada a grave em terapia com morfina, que usou o metilnaltrexona. E os autores sugerem que a terapia com opióides deve ser feita com laxante. A opção pelo metilnaltrexona é defendida pela sua ação antagonista aos efeitos de ligações dos opióides nos receptores  $\mu$  ( $\mu$ ) do intestino, minimizando a constipação e não diminui a analgesia do opióide. Eles ainda sugerem que seu uso da morfina seja intravenoso na dosagem de 150 mcg/kg para minimizar a constipação evitando mais sofrimento nessa fase. Contudo na própria bula dessa droga há uma observação que, a segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas em pacientes pediátricos. E o uso dessa droga metilnaltrexona deve ser desestimulada em pacientes com obstrução intestinal e deve ser utilizada apenas com prescrição médica.<sup>13,15,17</sup> Logo, frente ao uso de medicamentos, cabe ao médico essa observação e prescrição. Vale ressaltar que, este artigo trata-se apenas de uma revisão integrativa onde elenca os artigos que sugerem ações para minimizar quadros de constipação, não devendo ser utilizado como critérios de prescrição aleatórios sem o aval do profissional de medicina especializado na área.

Outras sugestões para minimizar quadros de constipação, seria a troca da via de uso da drogas, deixando de ser oral, como sugere o ensaio clínico<sup>19</sup> realizado com 171 pacientes em uso de morfina oral (60 mg/dia) que evoluíram com constipação e sugeriram a troca de opióides por um *spray* nasal de pectina de fentanil (Lazanda). Neste grupo que fizeram as trocas observaram as queixas mais comuns foram insônia, 9,9%; náusea, 9,4%; vômito, 9,4%; e edema periférico, 9,4%, e constipação em apenas 4,1%, sem relação de dose aparente. Do grupo em estudo apenas dez pacientes (5,8%) apresentaram queixas nasais, a maioria dos quais leve ou moderada. Concluindo a pesquisa os autores sugerem que o uso deste *spray* seja de forma controla pela equipe médica pois pode levar a dependência, overdose e complicações graves devido ao mau uso.

Relatos de constipação também estão presentes em outro estudo<sup>4</sup>, onde houve uma menor prevalência de náuseas e vômitos após o uso de opióide e uma possível explicação pode ser que o antagonista de opióides naloxona atua em o nível gástrico através do mesmo mecanismo que na limitação disfunção intestinal, reduzindo assim o desenvolvimento de náuseas e vômitos.

Além disso, outro estudo<sup>21</sup> corrobora com a possibilidade de troca da via de administração de opióides, onde foi evidenciado que a oferta contínua de drogas por via subaracnóidea com uma bomba de infusão forneceu analgesia efetiva, diminuiu os efeitos colaterais de opióides sistêmicos, e permitiu uma melhoria notável em atividades de vida diária. Esta técnica pode constituir uma opção viável em cuidados paliativos.

Em pesquisa realizada com 36 pacientes em cuidados paliativos e compararam a eficácia do uso de morfina e ropivacaína via infusão intratecal contínua, contudo trata-se de um estudo sem muito aproveitamento no que

tange os resultados para controle da constipação, uma vez que os pacientes que participaram do ensaio clínico, todos utilizaram laxantes antes do uso dos opióides, o que gerou viés dos resultados mascarando-os, o que não se pode concluir a eficácia das trocas das vias dos opióides através desse estudo, para tratamento da constipação. Os autores<sup>9</sup> deste ensaio constataram que não foram observados quadros de constipação no grupo, algo já esperado.

Nesse sentido, no ensaio clínico<sup>24</sup> com 11 pacientes em cuidados paliativos em uso de morfina para tratamento da dor intensa durante 05 meses foram observado que o uso

da morfina venosa minimizava os quadros de com constipação *versus* a administração via oral, e sugerem estudos com ensaios com um público maior para melhorar a afirmativa. Outros autores<sup>16</sup> observaram quadros de sofrimento psicológico nos pacientes (n=168) que usavam opióides por mais de 4 semanas em cuidados paliativos e perceberam que as alterações depressivas e transtorno de ansiedade estavam relacionada ao quadro de constipação. Os artigos que apresentaram resultados sobre a constipação induzida por opióides em cuidados paliativos estão apresentados no Quadro 2.

**Quadro 2** - artigos de revisão sistemática com meta-análise e Cochrane

| Autores                             | Amostra   | Objetivo do estudo  | Método  | Resultados   |
|-------------------------------------|---|---|---|--|
| SIEMENS e BECKER <sup>6</sup>       | 07 estudos com 1.860 pacientes  | Avaliar a eficácia da metilnaltrexona (MNTX) em pacientes com constipação induzida por opióides   | Foi realizado uma revisão sistemática com meta-análise entre janeiro de 2014 a 21 de dezembro de 2015. As metanálises dicotômicas com índices de risco (RRs) e intervalos de confiança de 95% (ICs) foram calculadas usando RevMan 5.3.   | Os pacientes em uso de MNTX, apresentaram maior frequência de fezes e necessitaram de menos tempo para laxação em comparação com o placebo.  |
| CLARK e CURROW <sup>14</sup>        | Foram encontrados 20 artigos. Apenas 12 dos 20 artigos usaram suas definições citadas de constipação como resultado primário dos estudos e quatro ensaios cegos randomizados e controlados. | Examinar a prevalência de constipação na população de hospícios e cuidados paliativos   | A pesquisa foi realizada usando o filtro de cuidados validado desenvolvido pela <i>CareSearch</i> ( <a href="http://www.caresearch.com.au">www.caresearch.com.au</a> ), um recurso on-line de informações em cuidados aprovado por <i>Flinders University</i> (Austrália) e financiado por o governo federal australiano. Com publicações de 1965 a 2013. A pesquisa utilizou artigos com ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte ou estudos de casos.                           | Como a constipação é multifatorial, especialmente em a população de cuidados paliativos e hospício, vários fatores podem levar para constipação, com destaque para caquexia progressiva, aumento da imobilidade, má ingestão oral, medicamentos anticolinérgicos (incluindo opióides) e comorbidades que a doenças incluem.  |
| CANDY et al. <sup>25</sup>          | 05 estudos envolvendo 370 pessoas em cuidados paliativos que usavam laxantes  | Determinar sobre a eficácia dos laxantes para o tratamento da constipação em pessoas que recebem cuidados paliativos  | Revisão <i>Cochrane</i> Central de Ensaios Controlados ( <i>The Cochrane Library</i> ), MEDLINE, EMBASE, CINAHL e <i>Web of Science</i> , do uso de laxantes em pessoas com constipação em cuidados paliativos até o mês de setembro de 2014. Os laxantes mais utilizaram foram: lactulose, senna, co-danthramer combinada com poloxâmero, docusato e hidróxido de magnésio combinados com parafina líquida. Misrakasneham também foi avaliado, este é um medicamento indiano tradicional | Não houve evidência sobre qual laxante forneceu o melhor tratamento. No entanto, a revisão foi limitada, pois a evidência era de apenas cinco pequenos ensaios e a preferência e o custo do paciente foram avaliados. Há necessidade de mais testes para avaliar a eficácia dos laxantes nas populações de cuidados paliativos. A extrapolação dos achados sobre a eficácia dos laxantes avaliados em outras populações deve ser feita com cautela. Isto devido às diferenças inerentes às pessoas que recebem cuidados paliativos.      |
| WIFFEN, DERRY e MOORE <sup>26</sup> | 77 estudos com 5619 participantes randomizados com população com idades entre 50 a 70 anos.   | Determinar o impacto do tratamento com opióides na consciência do paciente, o apetite e a sede em ensaios controlados aleatórios de morfina, fentanil, oxicodona ou codeína para tratar a dor do câncer | Revisão sistemática com dados primários de ensaios clínicos randomizados recomendado pelo Ministério da Saúde da Inglaterra incluídos nas revisões <i>Cochrane</i> com dados atuais do uso de opióides para tratamento da dor no câncer.  | Para pacientes que utilizavam doses dos 04 opióides juntos, 1 em cada 4 pessoas experimentaram constipação e sonolência, 1 em 5 com náuseas e boca seca, e 1 em 8 com vômito queixaram perda de apetite e tonturas. Os resultados mostraram queixas que estavam afetando a qualidade de vida devido ao uso dos opiáceos, com taxas de incidência de 25% para constipação, 23% sonolência, 21% náuseas, 17% boca seca e 13% vômitos, anorexia e tonturas. Astenia, diarreia, insônia, alucinações e desidratação ocorreram abaixo de 5% . |

Fonte: artigos de revisão publicados na base *Cochrane*.

Diante das revisões sistemáticas encontradas, foi observado em um determinado estudo<sup>26</sup> que, os opióides utilizados no tratamento da dor do câncer as taxas de incidência de reações adversas foram de 25% para constipação, 23% para sonolência, 21% para náuseas, 17% para boca seca, e 13% para vômitos, anorexia e tonturas. Astenia, diarreia, insônia, mudança de humor, alucinações e desidratação ocorreram em taxas de incidência de 5% e abaixo, resultados semelhantes com outros ensaios clínicos.<sup>20,22</sup>

Para outros autores<sup>14</sup>, a constipação permanece mal definida em termos operacionais por pesquisadores e ensaios clínicos que cuidam desta população. Por conta disso, seu estudo busca utilizar uma ferramenta de pesquisa para validar a associação medicamentosa com o consequente surgimento da constipação intestinal, estudo semelhante a uma pesquisa qualitativa<sup>24</sup> já publicada.

Em uma pesquisa proposta por outros autores<sup>6</sup> foi evidenciado que, os grupos que utilizaram metilnaltrexona tiveram uma melhora maior de acordo o questionário "Avaliação de Paciente da Qualidade da Vida". Pacientes nos grupos metilnaltrexona e no grupo placebo melhoraram 33%, 27% e 18%, respectivamente. De acordo com os resultados da Impressão Clínica Global de Mudança, nenhuma relação dose-resposta pode ser identificada para o distúrbio de constipação ou a Avaliação do Paciente da Constipação-Qualidade de Vida, pois as diferenças entre os grupos no qual usaram metilnaltrexona não foram estatísticas ou clinicamente relevantes. Alguns profissionais médicos com intuito de reduzir os efeitos colaterais por uso de opióides prescrevem profilaticamente laxantes na via de administração que for viável ao paciente.

No sentido do uso de laxante em sua forma mais natural, pesquisadores<sup>25</sup>, abordam que, os ensaios clínicos randomizados, em pacientes em cuidados paliativos com uso de opióides, incluídos nesta revisão, não mostraram diferenças na eficácia de três laxantes comumente usados; senna, docusate e lactulose, ou seja, não houve um laxante que se destacasse e detrimento ao outro no tratamento da constipação intestinal. Contudo, esses estudos estão sujeitos a viés e baixa potência. Nenhum dos estudos avaliou a eficácia do polietileno glicol nessa população.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível observar que os artigos analisados, abordaram alternativas de tratar a constipação induzida por opióides de alguma maneira, seja pela troca da via de administração de uso das drogas, seja pela prescrição profilática de um laxante juntamente com os opióides.

Observou-se que pouco foi citado sobre a importância da dieta para tratamento da constipação. O consumo de alimentos com ação laxativa e o estímulo a hidratação, para os pacientes que ainda possuem boa taxa de filtração glomerular, ajuda no controle da constipação intestinal.

Ressalvando também que pacientes em cuidados paliativos enfrentam alterações fisiológicas intrínsecas ao tratamento

tais como inapetência, perda ponderal, náuseas e vômitos, diarreia, obstipação, xerostomia, entre outros fatores que interferem no estado nutricional, o que não pode fechar o diagnóstico que a constipação por si só foi induzida pelos opióides o que dificultou a realização de uma meta-análise neste estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. Alívio da dor do câncer. 2ª ed. Genebra: Organização Mundial da Saúde. [Internet]. 1996 [Acesso em: 10 out 2018]. Disponível em <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37896/1/9241544821.pdf>>
2. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Haugen DF. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *The lancet oncology*. 2012 [Acesso em: 10 ago 2018] 13(2):e58-e68. Disponível em: doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70040-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70040-2)
3. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of oncology*. 2012 [Acesso em 10 ago 2018] 23(7):vii139-vii154. Disponível em: doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds233>
4. Roberto A, Greco MT, Legramandi L, Galli F, Galli M, Corli O. A comparison between the administration of oral prolonged-release oxycodone-naloxone and transdermal fentanyl in patients with moderate-to-severe cancer pain: a propensity score analysis. *Journal of Pain Research*. 2017 [Acesso em 11 ago 2018] 10(1):2123. Disponível em: doi: [doi:10.2147/JPR.S141928](https://doi.org/10.2147/JPR.S141928)
5. Gretton SK, Ross JR, Rutter D, Sato H, Droney JM, Welsh KI, Riley J. Plasma morphine and metabolite concentrations are associated with clinical effects of morphine in cancer patients. *Journal of pain and symptom management*. 2013 [Acesso em 07 ago 2018]; 45(4):670-680. Disponível em: doi: [doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.03.015](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.03.015)
6. Siemens W & Becker G. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation: review and meta-analyses for objective plus subjective efficacy and safety outcomes. *Therapeutics and clinical risk management*. 2016 [Acesso em 10 ago 2018]; 12(1):401. Disponível em: doi: [doi:10.2147/TCRM.S80749](https://doi.org/10.2147/TCRM.S80749)
7. Davis M & Gamier P. New options in constipation management. *Current oncology reports*. 2015 [Acesso em 12 ago 2018] 17(12):55. Disponível em: doi: [doi:10.1007/s11912-015-0481-x](https://doi.org/10.1007/s11912-015-0481-x)
8. World Health Organization. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. 2nd ed. Geneva: OMS. 2002. [Acesso em 3 set 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/media/en/408.pdf>
9. Huang Y, Li X, Zhu T, Lin J, Tao G. Efficacy and safety of ropivacaine addition to intrathecal morphine for pain management in intractable cancer. *Mediators of inflammation*, 2015 [Acesso em 20 ago 2018]; (ID439014):6. Disponível em: doi: [http://dx.doi.org/10.1155/2015/439014](https://doi.org/10.1155/2015/439014)
10. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H. Expert Working Group of the European Association of Palliative Care Network. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *Journal of Clinical Oncology*. 2001 [Acesso em 15 ago 2018] 19(9):2542-2554. Disponível em: doi: [10.1200/JCO.2001.19.9.2542](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.9.2542)
11. Rentz AM, Yu R, Müller-Lissner S, Leyendecker P. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *Journal of medical economics*. 2009 [Acesso em 14 ago 2018]; 12(4):371-383. Disponível em: doi: [doi:10.3111/13696990903430481](https://doi.org/10.3111/13696990903430481)
12. Bader S, Dürk T, Becker G. Methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2013; [Acesso em 10 ago 2018]; 7(1):13-26. Disponível em: doi: [http://dx.doi.org/10.1586/egh.12.63](https://doi.org/10.1586/egh.12.63)
13. Jarmuz A, Banaszek M, Storr M, Fichna J. The Role of MOP and DOP Receptors in Treatment of Diarrheapredominant Irritable Bowel Syndrome. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2016 [Acesso em 11 ago 2018]; 16(18):1462-1469. Disponível em doi: [10.2174/138955751666160804165318](https://doi.org/10.2174/138955751666160804165318)



14. Clark K, Currow DC. Constipation in palliative care: what do we use as definitions and outcome measures? *Journal of pain and symptom management*. 2013 [acesso em 14 ago 2018]; 45(4):753-762. Disponível em: doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.03.016>
15. Yeomanson D, Chohan O, Mayer A. Paediatric palliative care: intravenous methylalntrexone relieves constipation. *BMJ supportive & palliative care*. 2012 [acesso em 11 ago 2018]; 3(1):103-105. Disponível em: doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjspcare-2012-000291>
16. Dhingra L, Shuk E, Grossman B, Strada A, Wald E, Portenoy A, Portenoy R. A qualitative study to explore psychological distress and illness burden associated with opioid-induced constipation in cancer patients with advanced disease. *Palliative medicine*. 2013 [acesso em 17 ago 2018]; 27(5): 447-456. Disponível em: doi:10.1177/0269216312450358
17. Neeffes EC, Van der Vorst MJ, Boddaert MS, Zuurmond WW, Van der Vliet HJ, Beeker A, Verheul HM. Clinical evaluation of the efficacy of methylalntrexone in resolving constipation induced by different opioid subtypes combined with laboratory analysis of immunomodulatory and antiangiogenic effects of methylalntrexone. *BMC palliative care*. 2014 [acesso em 17 ago 2018]; 13(1):42. Disponível em: doi: <https://doi.org/10.1186/1472-684X-13-42>
18. Nalamachu SR, Pergolizzi J, Taylor R, Slatkin NE, Barrett AC, Yu J, Forbes WP. Efficacy and Tolerability of Subcutaneous Methylalntrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: A Responder Analysis of 2 Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Pain Practice*. 2015 [acesso em 20 ago 2018]; 15(6):564-571. Disponível em: doi: 10.1111/papr.12218
19. Taylor D, Radbruch L, Revnic J, Torres LM, Ellershaw JE, Perelman M. A report on the long-term use of fentanyl pectin nasal spray in patients with recurrent breakthrough pain. *Journal of pain and symptom management*. 2014 [acesso em 17 ago 2018]; 47(6):1001-1007. Disponível em: doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.07.012>
20. Kurita GP, Lundström S, Sjøgren P, Ekholm O, Christrup L, Davies A, Dale O. Renal function and symptoms/adverse effects in opioid-treated patients with cancer. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2015 [acesso em 18 ago 2018]; 59(8):1049-1059. Disponível em: doi:10.1111/aas.12521
21. Higuchi T, Shimada K., Cho Y, Minami K., Takeuchi K., Sakamoto A. Effectiveness of subarachnoid drug infusion for pediatric tumor-related pain. *Pediatrics International*. 2016 [acesso em 27 ago 2018]; 58(8):760-763. Disponível em: doi:10.1111/ped.12952
22. Fernández UB, Trevigno BA, Rodríguez ZN, Palma TC, Cid BL. Use of opioids in palliative care of children with advanced cancer. *Revista chilena de pediatría*. 2016 [acesso em 18 ago 2018]; 87(2):96-101. Disponível em: doi:10.1016/j.rchipe.201510.006
23. Nosek K, Leppert W, Nosek H, Wordliczek J, Onichimowski D. A comparison of oral controlled-release morphine and oxycodone with transdermal formulations of buprenorphine and fentanyl in the treatment of severe pain in cancer patients. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017 [acesso em 20 ago 2018]; 11(1):2409. Disponível em: doi: 10.2147/DDDT.S141007
24. Mazumdar A, Mishra S, Bhatnagar S, Gupta D. Intravenous morphine can avoid distressing constipation associated with oral morphine: a retrospective analysis of our experience in 11 patients in the palliative care in-patient unit. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. 2008 [acesso em 20 ago 2018]; 25(4):282-284. Disponível em: doi:10.1177/1049909108315913
25. Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. *The Cochrane Library*. [Internet] 2015 [acesso 20 ago 2018] Disponível em: 10.1002/14651858.CD003448.pub4
26. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 5. 2014 [acesso em 21 ago 2018]; (4). doi: Disponível em: 10.1002/14651858.CD011056
27. Ercole FF, Melo LSD, Alcoforado CLGC. Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Rev Min Enf*. 2014. Disponível em: <http://www.reme.org.br/artigo/detalhes/904>

Recebido em: 14/08/2018

Revisões requeridas: 19/12/2018

Aprovado em: 15/02/2019

Publicado em: 24/08/2020

**Autora correspondente**

Geslaney Reis da Silva

**Endereço:** Avenida Contorno, 145, Primavera

Vitória da Conquista/BA, Brasil

**CEP:** 45.012-560

**Email:** gmreis21@gmail.com

**Número de telefone:** +55 (77) 99124-7770

**Divulgação:** Os autores afirmam  
não ter conflito de interesse.