

OBSTIPAÇÃO INDUZIDA PELOS OPIÓIDES EM DOENTES ONCOLÓGICOS ADULTOS

Daniela Dias

Enfermeira, Fundação Champalimaud
daniela.dias@fundacaocampalimaud.pt

Juliana Santos

Enfermeira, IPO Porto
enf.juliana.santos@gmail.com

Carina Raposo

Enfermeira, Centro Hospitalar do Porto
karyraposo@gmail.com

Luís Batalha

Professor-coordenador,
Escola Superior de Enfermagem de Coimbra
batalha@esenfc.pt

Ana Leonor Ribeiro

Professora-coordenadora,
Escola Superior de Enfermagem do Porto
ana@esenfc.pt

Ana Cristina Ferreira

Enfermeira, IPO Coimbra
tina.ferreira.pt@gmail.com

RESUMO: Os opióides são o *gold-standard* para o tratamento da dor oncológica, mas alguns dos seus efeitos adversos podem comprometer o seu potencial terapêutico, como é o caso da obstipação. Esta alteração do padrão de eliminação caracteriza-se por uma redução dos movimentos intestinais, aumento do esforço nos movimentos intestinais, sensação de evacuação retal incompleta ou consistência dura das fezes.

A sua prevenção e tratamento requerem uma rigorosa avaliação dos doentes em risco e um completo entendimento da sua etiologia. Esta avaliação carece de uma colheita de dados sobre a história clínica do doente, com foco no nível de atividade física, hábitos alimentares, capacidade de mastigação e deglutição, problemas médicos subjacentes e mudanças nos hábitos intestinais e características das fezes. Requer igualmente um exame físico da cavidade oral, região abdominal e anorretal.

Perante um quadro de obstipação induzida pelos opióides (OIO), são implementadas medidas de âmbito farmacológico (com efeito laxante, e/ou inibidores dos recetores opióides intestinais, sem perda de eficácia analgésica, e rotação de opióides) e não farmacológico, como medidas de higiene alimentar, educação intestinal e massagem abdominal.

Neste artigo pretende-se fazer um enquadramento teórico sobre a OIO e apresentar medidas de prevenção e tratamento que visem a melhoria dos cuidados prestados e consequentemente melhorem a qualidade de vida de quem cuidamos.

PALAVRAS-CHAVE: Obstipação; opióides; eliminação intestinal; dor; cancro.

ABSTRACT: *Opioids are gold-standard for the treatment of cancer pain, but some of its adverse effects may compromise its therapeutic potential, such as constipation. This change in elimination pattern is characterized by reduced bowel movements, increased effort in bowel movements, incomplete rectal evacuation sensation, or hard stool consistency. The prevention and treatment of constipation requires a rigorous assessment, mainly in patients at risk and a complete understanding of its aetiology. The assessment requires data collection patient's clinical history, focusing on the level of physical activity,*

eating habits, chewing and swallowing ability, underlying medical problems and changes in bowel habits and stool characteristics. It also requires an accurate physical examination (oral cavity, abdominal region and anorectal).

In the presence of opioid-induced constipation, pharmacological measures (with laxative effect and / or inhibitors of intestinal opioid receptors, without loss of analgesic efficacy and opioid rotation) and non-pharmacological measures (food hygiene measures, bowel education and abdominal massage).

In this article we intend to make a theoretical framework of OIO and present prevention and control measures aimed at improving the care provided by nurses and consequently a better quality of life for those we care for.

KEYWORDS: *Constipation; opioids; intestinal elimination; pain; cancer.*

1. Introdução

Segundo um estudo epidemiológico português publicado em 2012¹, 36,7% da população portuguesa sofre de dor crónica. De acordo com uma revisão sistemática da literatura, a prevalência de dor oncológica varia entre 9,3% após o tratamento curativo; 55,0% durante o tratamento anticancerígeno; e 66,4% em doença avançada, metastática ou terminal³⁵. Um outro artigo apresentou dados sobre a utilização de opióides em Portugal por 4,37% da população no tratamento da dor crónica, correspondendo a 4,20% a opióides fracos e 0,17% a opióides fortes². Embora os opióides sejam o *gold-standard* para o tratamento da dor, quando analgésicos como o paracetamol e os anti-inflamatórios não esteróides (AINE's) não conseguem um controlo adequado³, os efeitos adversos comprometem o seu potencial terapêutico. O trato gastrointestinal (GI) é um local com significativos efeitos adversos relacionados com opióides devido à presença de recetores opióides, cuja ativação exógena interrompe a motilidade e secreção GI, inibindo a função normal⁴. A ação dos opióides provoca efeitos adversos incómodos, como náuseas e vômitos, sendo o mais comum a obstipação, mas também sedação, depressão respiratória, miose, euforia e disforia, hipotensão e retenção urinária. De facto, aproximadamente 80% dos doentes sob terapêutica opióide experimentam pelo menos um efeito adverso⁵, que pode resultar em não-adesão ou má gestão terapêutica, afetando o controlo da dor.

Os enfermeiros desempenham um papel importante na identificação, avaliação e gestão da obstipação pelo que pretendemos com este artigo facultar conhecimentos que permitam aos enfermeiros identificar e avaliar a OIO e assim contribuir para a gestão do seu tratamento.

2. Definição e diagnóstico

A obstipação não é definida e entendida da mesma forma pelos doentes e profissionais de saúde. Por consenso de um grupo multidisciplinar sobre tratamentos emergentes em neurogastroenterologia, a OIO é definida como uma mudança dos hábitos intestinais basais ao iniciar tratamento com opióides, sendo caracterizada por qualquer um dos seguintes critérios: redução da frequência do movimento intestinal, desenvolvimento ou aumento do esforço nos movimentos intestinais, sensação de evacuação retal incompleta ou consistência de fezes mais duras⁶.

Importa distinguir vários tipos de obstipação: primária, secundária e iatrogénica. A obstipação primária resulta de fatores extrínsecos que afetam a função intestinal, tais como uma inadequada ingestão de fibras e líquidos, reduzida atividade física e falta de tempo e/ou privacidade para a defecação⁷. Qualquer um destes fatores pode levar à diminuição da motilidade intestinal e aumentar o tempo de trânsito da matéria fecal, potenciando a reabsorção de água e tornando as fezes duras. A obstipação secundária resulta de alterações patológicas, tais como oclusão intes-

tinal parcial, compressão da medula espinhal a um nível que afeta a função intestinal e efeitos metabólicos como hipercalcemia e hipocalcemia⁷. Por exemplo, a diabetes pode causar neuropatia que resulta em obstipação. A obstipação induzida iatrogenicamente é causada pela administração de agentes farmacológicos. Embora os opióides sejam os principais responsáveis, outros fármacos podem estar implicados, tais como os antiácidos, anticolinérgicos, anti-histamínicos, bloqueadores de canais de cálcio, suplementos de ferro e antidepressivos tricíclicos⁷.

Quando não há evidências de doença orgânica, a obstipação é considerada funcional. Este tipo de obstipação é definida pelos critérios de ROME III⁵, que se mantiveram na versão ROME IV⁸ e que se caracteriza pela presença de três critérios nos últimos três meses e com o início de sintomas pelo menos seis meses antes do diagnóstico:

1. Tem que incluir dois ou mais dos seguintes:
 - Esforço durante pelo menos 25% das defecações;
 - Fezes nodulares ou duras em pelo menos 25% das defecações;
 - Sensação de evacuação incompleta em pelo menos 25% das defecações;
 - Sensação de obstrução/bloqueio anorretal em pelo menos 25% das defecações;
 - Manobras manuais para facilitar em pelo menos 25% das defecações;
 - Menos de três defecações por semana.
2. É raro ocorrerem fezes soltas sem o uso de laxantes.
3. Critérios insuficientes para o diagnóstico da síndrome de cólon irritável.

A OIO é o sintoma mais reconhecido da síndrome denominada por desordem gastrointestinal induzida por opióides, que engloba outros sintomas como dismotilidade esofágica, náusea, vômito, atraso no esvaziamento gástrico, atraso nos movimentos intestinais, distensão abdominal, fezes secas e duras, flatulência, evacuação dolorosa, aumento da pressão no esfíncter anal, aparecimento de fissuras anais e hemorroides⁹. A OIO é muitas vezes subavaliada e subtratada pelos profissionais de saúde, deixando os doentes sem tratamento adequado e eficaz, acarretando mal-estar e sofrimento desnecessários.

Na literatura podemos identificar barreiras ao correto diagnóstico de OIO⁶. Estas barreiras são: (1) falta de consciencialização dos clínicos sobre a OIO em doentes em tratamento com opióides; (2) não questionar o doente sobre a obstipação; (3) vergonha dos doentes em referir os seus sintomas; (4) ausência de critérios diagnósticos universais da OIO; (5) dificuldade na triagem de doentes com base nos critérios de Roma III; (6) ausência de um protocolo para o tratamento da OIO.

A prevenção e tratamento da obstipação requerem um completo entendimento da etiologia e uma completa avaliação. Os doentes em risco, nomeadamente sob terapêutica com opióides, têm de ser questionados especificamente sobre sua função intestinal. Nesta avaliação, os profissionais de saúde devem recolher uma história clínica completa do doente, que inclui: (1) nível de atividade diária, incluindo a participação em exercícios regulares, (2) preferências e desajustes alimentares, (3) quantidade de fibra e ingestão de líquidos, (4) capacidade para mastigar e engolir, (5) medicamentos atuais, incluindo medicamentos de venda livre, (6) problemas médicos subjacentes e (7) mudanças recentes nas características das fezes e hábitos intestinais, por exemplo, dor na evacuação, alteração no padrão ou tamanho das fezes, diarreia alternada com obstipação acompanhada de dor abdominal ou desconforto, aparecimento de sangue vivo ou fezes escuras¹⁰.

A avaliação requer paralelamente um exame físico que inclui a cavidade oral, região abdominal e anorretal.¹¹ No exame da cavidade oral, verificar a dentição, para garantir que a mastigação não seja comprometida, e avaliação da mucosa para identificação de lesões que interferiram na mastigação, degustação e deglutição. No exame abdominal avaliar: (1) inspeção – o volume, distensão ou protuberâncias. Quando há distensão, considerar a possibilidade de obesidade, ascite, flatos, ou massa tumoral. Se descartadas, considerar a possibilidade de presença de fezes; (2) auscultação – verificar presença de ruídos intestinais hiperativos ou sons intestinais ausentes. Se não houver ruídos, ouvir de forma contínua por cinco minutos antes de estabelecer a ausência de ruídos intestinais. Ruídos intestinais ausentes podem indicar íleo paralítico, ao passo que o aumento pode indicar diarreia iminente; (3) Percussão – avaliar timpanismo; (4) palpação – detetar sensibilidade abdominal e resistência muscular associada à obstipação

crónica. O exame anorretal pode revelar um reto cheio de fezes, sugerindo obstipação. O exame endoscópico do ânus e do reto pode revelar não só uma massa fecal impactada, mas igualmente fissuras, hemorroides, ulceração ou úlceras retais.¹¹

Ainda no diagnóstico, o profissional de saúde deve fazer uso de escalas ou instrumentos padronizados como a Escala de Bristol (que permite avaliar a forma do conteúdo fecal), ou outros instrumentos como o Questionário de Avaliação da Obstipação Induzida pelos Opióides (Bowel Function Index - BFI), já traduzido e validado para a língua e cultura portuguesa¹², que avalia 3 itens numa escala de 0 (sem problemas) a 100 (problema mais grave possível): facilidade de defecação, sensação de evacuação incompleta e avaliação pessoal do doente da sua obstipação.

Em doentes oncológicos, a obstipação pode ter uma etiologia multifatorial, no entanto, a sua incidência aumenta aquando da prescrição de opióides (87%). Cerca de 63% dos doentes em cuidados paliativos necessitam diariamente de laxantes, mesmo não fazendo medicação opióide¹³. Para além da hipótese de obstipação, há que considerar e avaliar a possibilidade de uma oclusão ou subocclusão intestinal, relacionada com compressão nervosa do trato gastrointestinal, com progressão de doença, ou um efeito adverso de medicamentos (opióides, anticolinérgicos, anti-histamínicos, antidepressivos, suplementos de cálcio e ferro, antiácidos que contenham alumínio). Estes doentes habitualmente apresentam uma inadequada ingestão de líquidos e de fibras, assim como diminuição da atividade física, que contribui para a obstipação.

Entre os doentes crónicos em tratamento com opióides, as taxas de obstipação rondam os 40% a 90%^{14,5}. Esta complicação afeta a qualidade de vida dos doentes e pode levar a não adesão ou má gestão terapêutica. Bell et al¹⁵, ao analisar a prevalência, gravidade e impacto da OIO em 322 doentes com consumo diário de opióides, descobriram que 81% dos doentes relataram obstipação e que a maioria destes relataram pelo menos um impacto negativo moderado sobre a qualidade de vida e atividades da vida diária e que um terço dos doentes omitiu doses, diminuiu a dosagem ou parou de tomar opióides para melhorar a sua função intestinal.

3. Fisiopatologia

A motilidade intestinal normal, que resulta em dejeções frequentes com eliminação de fezes pastosas sem esforço excessivo, depende do equilíbrio entre três processos fisiológicos: coordenação dos movimentos peristálticos; transporte molecular pela mucosa intestinal e presença de reflexos de dejeção. A coordenação dos movimentos peristálticos depende da atividade contrátil coordenada das células musculares lisas, do estímulo neural (sistema nervoso autónomo) e de diferentes interações hormonais.

Os recetores opióides envolvidos na função gastrointestinal (GI) são classificados em três classes: μ , κ e δ . Os recetores κ e δ encontram-se principalmente no estômago e no cólon proximal, enquanto os recetores μ existem amplamente ao longo do trato GI. A OIO desenvolve-se predominantemente como resultado da ativação de recetores entéricos de opióides μ , o que conduz a uma diminuição na libertação de neurotransmissores a partir de nervos entéricos. Em contraste com as náuseas e vômitos associados aos opióides, a tolerância à OIO raramente se desenvolve¹⁶. Devido à sua distribuição ubíqua no trato GI, os recetores opióides μ medeiam numerosos efeitos nas funções intestinais quando ativadas por agentes exógenos como os opióides, e estes efeitos podem produzir uma variedade de sintomas conhecidos como síndrome disfuncional intestinal¹⁷. Por exemplo, a ativação de recetores opióides μ provoca contrações esofágicas não peristálticas, diminui a motilidade e esvaziamento gástrico, e aumenta o tónus do esfíncter pilórico; diminui as secreções GI, biliar e pancreáticas; inibe a propulsão no intestino grosso e delgado; aumenta a amplitude das contrações segmentares não-propulsivas no intestino delgado; aumenta a absorção de água a partir do conteúdo intestinal; aumenta o tónus do esfíncter anal; e constriange o esfíncter de Oddi¹⁰. Assim, a ativação de recetores opióides μ na área alvo pode induzir disfagia, gastroparesia, íleo ou pseudo-obstrução intestinal secundária e OIO. Este mecanismo definido causa a OIO, em contraste com a obstipação funcional, que envolve vários fatores contribuintes¹⁸.

4. Opções de tratamento

Na recolha de informação sobre o doente, é crucial procurar na sua medicação a existência de fármacos que podem contribuir para a obstipação. Em alguns casos, pode ser possível substituir um medicamento por outro menos obstipante.

O tratamento da OIO inclui o uso de medidas preventivas da obstipação primária. No entanto, podem ser insuficientes quando a obstipação é iatrogénica. Outras estratégias envolvem o uso de vários agentes farmacológicos, tanto orais como retais. A escolha da estratégia depende da causa subjacente da obstipação e sua gravidade bem como das características individuais de cada doente.

4.1. Tratamento não farmacológico

As intervenções não farmacológicas são úteis para uso nos estádios iniciais da OIO. Esses métodos não-farmacológicos para alívio da obstipação incluem modificações no estilo de vida, como uma dieta saudável e exercício regular, hidratação aumentada, realização de enemas de água e regime intestinal¹⁹. Por exemplo, os doentes devem ser instruídos para responder prontamente quando sentem necessidade de evacuar. Para um regime de treino intestinal, os doentes devem ser instruídos e incentivados a adotar um horário específico, idealmente no início da manhã, para a evacuação. Tendo ainda em conta que o reflexo gastrocólico desencadeia a necessidade de evacuar após a ingestão de alimentos, os doentes devem ser instruídos para evacuar no período após as refeições. Pode também ser útil para os doentes em tratamento prolongado com opióides manter um registo diário dos seus hábitos intestinais¹⁹.

A massagem abdominal contribui para aliviar a obstipação por estimulação dos movimentos intestinais, melhorando assim, o desconforto abdominal ao doente sem efeitos adversos. Um estudo recente de Turan & Asti²⁰ mostrou que doentes com obstipação pós-operatória e receberam massagem intestinal referiam sintomas reduzidos de obstipação, aumento da produção de fezes e melhoria da qualidade de vida, sem efeitos adversos significativos. Um outro estudo²¹ mostrou que, a massagem abdominal foi útil para diminuir a gravidade dos sintomas de obstipação, embora sem diminuição do uso de laxante.

Outra das estratégias simples e útil é o relaxamento do músculo pubo-retal que facilita a saída de fezes. Este relaxamento obtém-se colocando um apoio para os pés, (banco pequeno, uma caixa de sapatos, ou balde), permitindo a elevação dos joelhos, acima da linha do quadril.

Antes de iniciar um tratamento com opióides, o doente deve ser esclarecido da possibilidade de alteração do seu padrão de eliminação intestinal como o aparecimento de obstipação. Estes podem ser incapazes de distinguir a OIO da obstipação primária, e podem ficar frustrados ou preocupados quando os medicamentos e medidas usuais, como o aumento da ingestão de fibras são ineficazes. Em 2013, entrevistas realizadas a 12 doentes oncológicos com OIO, revelaram que estes sofriam de pensamentos erróneos acerca da sua obstipação, incluindo a ideia de que uma melhor nutrição iria resolver a sua condição ou que a obstipação indicava um pior prognóstico²².

4.2. Rotação de opióides

A rotação de opióides – mudança de um medicamento opióide para outro – tem sido defendida como um potencial tratamento de primeira linha para OIO¹⁹. Esta medida requer que os clínicos calculem a dose equianalgésica do fármaco para outro com a mesma potência de analgesia. No entanto, esta medida pode influenciar o controlo eficaz da dor, pois depende da resposta da pessoa ao novo fármaco.

Em teoria, esta é uma abordagem sólida, porque certos opióides podem ser menos propensos a induzir obstipação quando comparados com outros. No entanto esta abordagem carece de evidência para orientar tais rotações. De notar que o fentanilo transdérmico, buprenorfina transdérmica, tapentadol, e oxicodona de libertação controlada podem ser menos obstipantes comparativamente com outros opióides^{23,24,25}. É de salientar que a OIO não parece estar correlacionada com a dose de opióide, por isso a redução da dose não é recomendada.

4.3. Laxantes

Os laxantes são frequentemente recomendados para todos os tipos de obstipação, mas há pouca evidência para apoiar o seu uso em doentes com OIO⁸. No entanto, é prática corrente a sua utilização profilática para a terapêutica opióide.

Os laxantes aumentam o número de movimentos intestinais, mas por outro lado, não aliviam a sensação de evacuação incompleta. A combinação de dois laxantes com mecanismos de ação diferentes é recomendada²⁶ – um estimulante de peristaltismo e um emoliente. Estimulantes GI, como sene ou bisacodil, aumentam as contrações musculares mediadas por um reflexo entérico. Os amaciadores de fezes actuam através de um dos três mecanismos: (1) surfatantes, tais como o docusato, que são emulsionantes que facilitam a adição de gordura e água nas fezes; (2) lubrificantes, como óleo mineral, que retardam a absorção de água das fezes no cólon, suavizando assim as fezes; (3) osmóticos, tais como lactulose ou polietilenoglicol (PEG), que puxam a água para o cólon, hidratando as fezes.

A recomendação geral é combinar a administração oral de agentes osmóticos, geralmente lactulose ou macrogol, que têm um efeito osmótico no cólon com estimulantes dos neurónios no plexo mioentérico e submucoso no cólon, que reduzem a absorção de água e eletrólitos do conteúdo intraluminal, como o sene, bisacodil e picosulfato de sódio²⁷. No entanto, estes fármacos exibem eficácia limitada, podendo causar efeitos adversos e requerem um consumo regular²⁸. Outros grupos de laxantes são os lubrificantes fecais (parafina líquida) e amaciadores de fezes (docusato de sódio), mas são geralmente ineficazes quando administrados isoladamente²⁹. Os amaciadores de fezes facilitam a mistura de gorduras e água nas fezes e são mais úteis em doentes com fezes duras e secas. Mas, por si só têm demonstrado ser de pequeno benefício em doentes com obstipação significativa e, portanto, são frequentemente combinados com laxantes estimulantes para aumentar a eficácia³⁰. Os laxantes estimulantes, tais como o sene e a cascara, estimulam diretamente o plexo mioentérico no intestino, o que por sua vez aumenta as secreções intestinais e o peristaltismo. A utilização de agentes formadores de massa (expansores de volume fecal), tais como sementes de fibra, farelo, metilcelulose e *psyllium*,

tem um papel limitado em doentes com doença avançada, uma vez que é necessário co-administrar fluidos suficientes (pelo menos 2 litros por dia) para evitar a obstrução intestinal através do desenvolvimento de massa viscosa no intestino^{25,26}. O óleo de rícino não é recomendado devido ao seu súbito efeito estimulante na motilidade intestinal e ao risco de desenvolver fortes cólicas abdominais²⁴.

Quando os laxantes orais são ineficazes, considera-se o tratamento retal. A dose de laxantes orais deve ser titulada para conseguir o movimento intestinal, a menos que apareçam efeitos adversos. Se houver mais de 3 dias desde o último movimento intestinal, medidas retais devem ser adicionadas ao regime terapêutico oral, como por exemplo, bisacodil 10 mg e glicerina 4 g ou um micro-enema. As medidas retais podem ser administradas isoladamente nos pacientes que não conseguem deglutir laxantes orais e sofrem de náuseas e vômitos e úteis em doentes com compressão da medula espinhal²⁴.

A prescrição de laxantes pode ser influenciada por questões de mercado, efeitos adversos, eficácia, custo, adesão, e é muito variável a sua utilização na prática clínica. Neste sentido, o profissional de saúde deve conhecer a fisiopatologia da OIO e os mecanismos de ação dos diferentes tipos de laxantes, deve ainda ter em consideração as preferências dos doentes, as vias de administração e o início do tempo de ação.

Se durante o exame anorretal, se verificar a presença de fecalomas, deve ser realizada evacuação manual dos mesmos (sob analgesia local e/ou sedação) e ponderar o uso de enemas de água tépida e/ou parafina líquida em situações de impactação alta.

A tabela 1 apresenta os laxantes disponíveis, doses recomendadas, tempo de ação e considerações na sua administração.

Tabela 1. Tipos de laxantes, doses recomendadas, tempo de ação e considerações na administração.

CLASSE LAXANTES	DOSE INICIAL	TEMPO DE AÇÃO	CONSIDERAÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO		
<i>Osmóticos</i>	Leite magnésia	25-50 ml/dia	1-6 h	Podem ocorrer distúrbios de fluidos e eletrólitos. Usar com precaução em doentes com doença cardiovascular e insuficiência renal (neste caso usar macrogol)	
	Macrogol	1-3 saquetas/dia	1-3 dias	Requerem ingestão de líquidos abundantes. Aumentam o conteúdo de água nas fezes, estimulando a atividade propulsiva intestinal. Efeito adverso: Flatulência, câibras, distensão abdominal Contra indicado na obstrução intestinal	
	Lactulose	30ml/dia	48h	Flatulência e desconforto abdominal como efeitos adversos	
	Sorbitol	microenema		Contra indicado na obstrução intestinal	
<i>Emolientes ou lubrificantes</i>	Supositórios de glicerina	1/dia	15-60min	Aumenta a água no lúmen intestinal Bom quando combinado com estimulante de peristaltismo.	
	Parafina líquida	10-30ml/dia	1-3 dias		
	Docusato de sódio		24-48 h		
<i>Expansores de volume fecal</i>	Ispagula		12-72 horas	Aumentam a massa fecal e diminuem a consistência. Necessidade de ingerir grande quantidade de líquidos	
	Metilcelulose				
<i>Estimulantes do peristaltismo</i>	Bisacodilo	Começar com 10-20g à noite e se necessário passar a 20mg tid	6-12h (comprimidos)	Podem ser utilizados num tempo prolongado. Útil na obstipação induzida por opióides. Estimulam o plexo mientérico para induzir o peristaltismo	
		Supositório: 1-2/dia	15min-1h (supositório)		
	Sene	Começar com 1-2 comp à noite ou bid	6-12h		Dose excessiva pode provocar cólica Supositório pode induzir irritação local
	Picosulfato de sódio	10mg à noite Dose máxima/dia 30mg	6-12h		

4.4. Agentes farmacológicos: PAMORA

A OIO pode manter-se apesar do uso concomitante de laxantes com mecanismos de ação diferentes. Os agentes farmacológicos PAMORA (peripherally acting mu opioid receptor antagonist) atuam periféricamente inibindo seletivamente os recetores opióides no intestino, diminuindo os efeitos da obstipação, sem afetar a eficácia da analgesia no SNC, representam um avanço importante no tratamento da OIO³⁴.

A naloxona é um PAMORA que tem sido estudado como tratamento de OIO em baixas doses e titulada lentamente escalada. A literatura mostra que doses entre 25-50 mg por dia aumentam significativamente a fre-

quência dos movimentos espontâneos do intestino⁸. No entanto tem sido verificado a sua interferência no controlo da dor em diferentes níveis de dose, pelo que não é recomendado o seu uso diário.^{31,34} A naloxona quando combinado com oxicodona reduz o tempo médio do trânsito intestinal em cerca de 2,1 horas. Existe uma formulação de oxicodona de ação prolongada combinada com naloxona (proporção 2:1) que permite tratar a dor e minimizar o risco de OIO. Pode ser uma opção limitada pois tem dose máxima diária de oxicodona 80/naloxona 40 mg³¹.

A metilnaltrexona tem apenas ação periférica, não atravessa a barreira hematoencefálica e por isso não tem

efeitos no SNC. Tem alta afinidade nos recetores μ , permitindo o trânsito intestinal e analgesia. Numa dose de 0,15 mg/kg ocorreu um aumento dos movimentos intestinais em 62% dos doentes, aproximadamente 4 horas após a administração de metilnaltrexona.³³ A administração subcutânea de metilnaltrexona encontra-se aprovada para o tratamento de OIO em doentes paliativos em fase avançada de doença e adultos com dor crónica que não estejam em cuidados paliativos.^{31,34} Deve-se ter especial atenção aos doentes com perfuração intestinal e perturbações na barreira hematoencefálica^{31,32,30}.

Existem outros PAMORA's que têm surgido com bons resultados na literatura, mas que não estão disponíveis em Portugal. Naloxegol é um derivado de polietilenoglicol de naloxona tendo sido autorizado na Europa no entanto não está a ser comercializado em Portugal. Tem uma reduzida capacidade para atravessar a barreira hematoencefálica, não antagonizando os efeitos dos opióides e portanto não interfere no efeito sobre a analgesia. Os resultados dos estudos mostram que melhora os movimentos intestinais durante o período de tratamento a partir da primeira semana com um laxante em simultâneo, melhorando a consistência das fezes e diminuindo o esforço defecatório. Deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência renal. Só está aprovado pela FDA em doentes com dor crónica não oncológica numa dose de 12,5 ou 25 mg uma vez ao dia por via oral e na União Europeia (UE) para o tratamento de OIO em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada aos laxantes.^{31,32} O Alvimopan foi aprovado pela FDA em maio de 2008 como PAMORA e compartilha o mesmo mecanismo de ação que a metilnaltrexona. Está indicado no tratamento do íleo paralítico pós-operatório. Em doentes com OIO, um estudo demonstrou o seu uso em comparação com placebo durante 6 semanas. Aumentou significativamente a frequência de movimentos intestinais espontâneos, mostrando uma diminuição no esforço para evacuar, na consistência de fezes e na sensação de evacuação incompleta. No entanto, alvimopan não foi aprovado pela FDA para o tratamento da OIO devido a relatos de eventos cardiovasculares adversos.³¹ A Prucaloprida é um agonista de serotonina altamente seletivo que estimula a motilidade gástro-intestinal. Está indicada para o trata-

mento sintomático da obstipação crónica refratária, sendo a dose recomendada de 2 mg uma vez ao dia. A eficácia da prucaloprida foi estabelecida com placebo em doentes com dor crónica não oncológica com OIO³¹.

5. Conclusão

Apesar dos analgésicos opióides fazerem parte dos fármacos mais eficazes no tratamento da dor moderada a severa, o seu uso prolongado pode estar associado a efeitos adversos significativos, nas quais se inclui a obstipação. Este sintoma é um efeito GI adverso reconhecido, mas esquecido. A OIO tem um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes e a sua má gestão pode levar à suspensão do tratamento. A abordagem à pessoa com dor em tratamento com opióides tem como pilar a educação, desde o primeiro dia, para medidas de prevenção e tratamento da obstipação.

Os enfermeiros como membros da equipa de saúde assumem o principal papel na educação, nas mudanças de estilo de vida, na supervisão da prescrição profilática de laxantes, adesão aos tratamentos, e monitorização da eficácia dos tratamentos e conforto do doente. A literatura desenvolvida sobre a prevenção e tratamento da OIO continua escassa em doentes com dor persistente e de causa oncológica, o que acarreta uma responsabilidade acrescida no incremento de investigação nesta área específica e partilha de conhecimento.

Referências bibliográficas

1. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, Dias CC, Castro-Lopes JM. (2012) Epidemiology of chronic pain: a population-based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal. *The Journal Of Pain*, vol 13, no 8, 773-783.
2. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, Dias CC, Castro-Lopes JM. (2013) A population-based study on chronic pain and the use of opioids in Portugal. *PAIN*[®], vol 154, nº12, 2844-2852.
3. World Health Organization (1996). *Cancer Pain Relief*, 2nd ed. Geneva.
4. Holzer P. (2007). Treatment of opioid-induced gut dysfunction. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 16, 181-94.
5. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. (2004). Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain*, vol. 112, no. 3, 372-380.
6. Camilleri M, Drossman DA, Becker G, Webster LR, Davies AN, Mawe, GM. (2014). Emerging Treatments in neurogastroenterology: a multidisciplinary working group consensus statement on opioid-induced constipation. *Neurogastroenterol Motility*, 26(10), 1386-1395.

7. Cimprich B. (1958). Symptom management: constipation. *Cancer Nurs*, vol.8, 39-43.
8. Simren, M., Palsson, O. S., & Whitehead, W. E. (2017). Update on Rome IV criteria for colorectal disorders: implications for clinical practice. *Current Gastroenterology Reports*, 19(4), 15. <http://doi.org/10.1007/s11894-017-0554-0>
9. Joseph V. Pergolizzi Jr. Md. (2015). Opioid-induced constipation: treating the patient holistically. *Pain Medicine News*. Disponível online em http://www.painmedicineweb.com/download/OIC_PMN0815_WM.pdf. Acedido em 5/03/2017.
10. Susan C. McMillan. (2004). Assessing and managing opiate-induced constipation in adults with cancer. *Cancer Control*, Vol. 11, nº 3, Supplement 1, 3-9.
11. Fallon M, O'Neill, B (1997). ABC of palliative care. Constipation and diarrhea. *BMJ: British Medical Journal*, 315(7118), 1293-1296.
12. Dueñas M, Mendonça L, Sampaio R, Gouvêas C, Oliveira D, Castro-Lopes JM, Azevedo L.F. (2017). Reliability and validity of the Bowel Function Index for evaluating opioid-induced constipation: translation, cultural adaptation and validation of the Portuguese version (BFI-P). *Current Medical Research And Opinion*. Vol. 33, 3. Disponível em <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2016.1273204>
13. Sykes, N. (1998). The treatment of morphine-induced constipation. *European Journal of Palliative Care*, 5(1), 12-5.
14. Bell T, Annunziata K, Leslie JB. (2009). Opioid-induced constipation negatively impacts pain management and health-related quality of life: findings from the National Health and Wellness Survey. *Journal of Opioid Management*, 5, 137-144.
15. Bell TJ, Panchal SJ, Miaszkowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. (2009). The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Medicine*, 10: 35-42.
16. Swegle JM, Logemann C. (2006). Management of common opioid-induced adverse effects. *American Family Physician*, Oct 15; 74(8):1347-54.
17. M. (2001). Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *The American Journal of Surgery*, 182(5A Suppl):11S-18S.
18. Alame AM, Bahna H.(2012). Evaluation of constipation. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 25(1):5-11.
19. Dorn S, Lembo A, Cremonini F (2014). Opioid-induced bowel dysfunction: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and initial therapeutic approach. *The American Journal of Gastroenterology*, 2(1), 31-37.
20. Turan N, Altı TA. (2016) The effect of abdominal massage on constipation and quality of life. *Gastroenterology Nursing*, 39:48-59.
21. Lämås K, Lindholm L, Stenlund H, Engström B, Jacobsson C. (2009) Effects of abdominal massage in management of constipation - A randomized controlled trial. *International Journal of Nursing Studies*, 46:759-767.
22. Dhingra L, et al. (2013) A qualitative study to explore psychological distress and illness burden associated with opioid-induced constipation in cancer patients with advanced disease. *Palliative Medicine*, 27(5):447-456.
23. Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. (2013) Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database Systematic Review*. Oct 5;(10):CD010270.
24. Davis MP (2012). Twelve reasons for considering buprenorphine as a frontline analgesic in the management of pain. *The Journal Supportive Oncology*, 10(6):209-219.
25. Merchant S, et al. (2013). Composite measure to assess efficacy/gastrointestinal tolerability of tapentadol ER versus Oxycodone CR for chronic pain: pooled analysis of randomized studies. *Journal of Opioid Management*, 9(1):51-61.
26. Goodheart C, Leavitt S. (2006). Managing opioid-induced constipation in ambulatory-care patients. Disponível em http://paincommunity.org/blog/wp-content/uploads/Managing_Opioid-Induced_Constipation.pdf
27. Leppert, W. (2012). The impact of opioid analgesics on the gastrointestinal tract function and the current management possibilities. *Contemporary Oncology*, 16(2), 125-131.
28. Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, et al (2008) The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliative Medicine*, 22:796-807.
29. Mancini I, Bruera E. Constipation. In: Ripamonti C, Bruera E, editors. *Gastrointestinal symptoms in advanced cancer patients*. Oxford: Oxford University Press; 2004. pp. 193-206.
30. Zdanowicz MM (2016) Treatment of opioid-induced constipation: a therapeutic update. *Journal of Advanced Practices in Nursing*, 1:118. Vol 1, no 3.
31. Camilleri et al. Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, vol 7, no 2, 2016: pp 121-134.
32. Prichard, D., Norton C., Bharucha, A. Management of opioid-induced constipation. *British Journal of Nursing*, Vol 25, no 10, 2016; pp. 4-11
33. Thomas et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness *The New England Journal of Medicine*; vol 358, no 22, 2008: pp 2332-43
34. Pergolizzi Jr. et al. Peripherally acting μ -opioid receptor antagonists as treatment options for constipation in noncancer pain patients on chronic opioid therapy - Patient Preference and Adherence 2017:11 107-119.
35. Van den Beuken-van Everdingen, Marieke H.J. et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2016 Jun;51(6):1070-1090.e9.