

Michela Cynthia da Rocha Marmo

**Avaliação do hábito intestinal e do tratamento da
constipação de pacientes com tumores pediátricos
em uso de morfina**

**Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências.**

**São Paulo
2010**

Michela Cynthia da Rocha Marmo

**Avaliação do hábito intestinal e do tratamento da
constipação de pacientes com tumores pediátricos
em uso de morfina**

**Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo
Para obtenção do Título de Mestre em Ciências**

Orientadora – Profa. Dra. Eliana Maria Monteiro Caran
Co-orientador – Prof. Dr. Mauro Batista de Moraes

Marmo, Michela Cynthia da Rocha

Avaliação do hábito intestinal e do tratamento da constipação de pacientes com tumores pediátricos em uso de morfina/Michela Cynthia da Rocha Marmo – São Paulo 2010.

x, 54f

Tese (mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de pós-graduação em Pediatria.

Título em inglês – Evaluation of intestinal habit and treatment of constipation in patients with pediatric tumor in morphine use.

1.constipação intestinal. 2. morfina. 3.neoplasias

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA

Coordenadora do Curso de Pós-Graduação: Profa. Dra. Olga Maria S. Amâncio

Michela Cynthia da Rocha Marmo

**Avaliação do hábito intestinal e do tratamento da
constipação de pacientes com tumores pediátricos
em uso de morfina**

Presidente da banca: Profa. Dra. Eliana Maria Monteiro Caran

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Flávio Augusto Vercillo Luisi

Profa. Dra. Maria de Fátima Valente Rizzo

Prof. Dr. Mauro Sérgio Toporovski

Dedicatória

Ao meu pai, Antoninho, à minha mãe Marinete e à minha irmã, Marcela. Sempre estão por perto e são eles que me ajudam, apóiam, incentivam e admiram. É com eles que todas as dificuldades são superadas.

Aos pacientes que mesmo nos momentos difíceis nos ensinam com um sorriso que é necessária paciência para continuar a cada dia na busca do conforto e da alegria da infância

Agradecimentos

Aos meus tios, tias, primos e primas cuja dedicação e união é o que minimiza as distâncias e dá sentido à vida em qualquer momento.

À minha família pernambucana, representada aqui pelo meu padrinho, Dr. Inaldo, minha madrinha, Maria José e sua família. Ao Dr. Inaldo, agradeço a torcida e a presença constante como exemplo de orgulho pelo o que faz.

Aos meus avôs e avós: Amaro, Antônio, Luiza e Rosita. O incentivo ao estudo começou com eles.

À minha orientadora, Profa. Dra. Eliana Caran, pelo acolhimento, apoio e modelo de dedicação aos pacientes. Desde o início, o seu incentivo foi essencial em toda esta jornada.

Ao Prof. Dr. Mauro Batista de Moraes, meu co-orientador, o qual, com orgulho, fui sua aluna na especialização de gastroenterologia pediátrica. Agradeço por acreditar na minha capacidade de concretizar este projeto.

Aos docentes e preceptores da disciplina de gastroenterologia pediátrica da Unifesp-EPM representados aqui, em agradecimento especial, pelas Profa. Dra. Patrícia da Graça Leite Esperidião e a Profa. Dra. Soraya Tahan.

Aos que fazem e trabalham no Instituto de oncologia Pediátrica (IOP): docentes, preceptores, residentes, funcionários e voluntários. Obrigada pela recepção e ajuda. São exemplos de amor e seriedade no trabalho.

À minha turma de especialização: Aline, Cibele, Fábio, Karina, Mônica e Tatyanna. A turma de muitos sotaques que construiu uma amizade que vai muito além do tempo da especialização. Obrigada pelo incentivo, pelo carinho e pelo ótimo período que estudamos juntos.

Aos especializandos que se tornaram preceptores e amigos: Juliana Tiemi, Indhira, Franciomar, Vânia e Denise. Juliana que junto com Mônica são amigas com que compartilhei ambulatórios e seminários e hoje, mesmo distante, amigas queridas sempre presentes.

À turma de especializadas e preceptoras da especialização de nutrição em gastroenterologia. Em especial, Lilian, pela ajuda com as dúvidas e dificuldades do mestrado.

Aos funcionários do ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica, destaco Marinalva, Rosana e Ruth que tornavam o nosso dia a dia mais alegre.

Aos funcionários do departamento de pediatria. Agradeço a Eliana, secretária da pós-graduação pelos esclarecimentos.

A Izabel que desde a residência de pediatria é a amiga sempre pronta a ajudar e ensinar. Os agradecimentos a você e à sua família pelo apoio e amizade sincera por todos estes anos.

A Paula, amiga da faculdade e de residência de pediatria, mentora e organizadora da minha volta para a minha cidade, Recife.

A Simone e sua família pela amizade e suporte enquanto eu estava longe de casa.

Ao meu amigo Paulo Henrique há tantos anos grande incentivador de todos os meus projetos.

Ao grupo de Gastropediatria de Pernambuco no qual fui recebida com muito carinho. Agradeço aqui a Dra. Gisélia Alves, a Dra. Graça Moura, Dr. Marcílio Aroucha, Dra. Kátia Brandt, Dra. Margarida Antunes, Dra. Eugênia Motta e Dra. Maria Eduarda, profissionais importantes na minha formação e grandes responsáveis pela minha motivação para estudar.

Aos amigos de Recife, aguardados hóspedes que amenizavam a saudade de casa e que estão representados por Maria Emília, Monique Martins, Márcia Oliveira, Rodrigo Pinto e Patrícia Rego.

Às prezadas amigadas os quais represento aqui por Juliana Baumgartner, Jessé, Ricardo, Lanna e Ericka. Amigos com os quais trabalhei e sempre compartilho momentos de alegria.

A fada das crianças

Do seu longínquo reino cor-de-rosa
Voando pela noite silenciosa
A fada das crianças vem, luzindo.
Papoulas a coroam, e, cobrindo
Seu corpo todo, a tornam misteriosa

À criança que dorme chega leve,
E, pondo-lhe na fronte a mão de neve,
Os seus cabelos de ouro acaricia –
E sonhos lindos, como ninguém teve,
A sentir a criança principia.

E todos os brinquedos se transformam
Em coisas vivas, e um cortejo formam:
Cavalos e soldados e bonecas
Ursos pretos, que vêm, vão e tornam,
E palhaços que tocam em rabecas...

E há figuras pequenas e engraçadas
Que brincam e dão saltos e passadas...
Mas vem o dia, e, leve e graciosa
Pé ante pé, volta a melhor das fadas
Ao seu longínquo reino cor-de-rosa.

(Fernando Pessoa, Poemas para crianças)

"O que importa na vida, não é o ponto de partida, mas a caminhada.
Caminhando e semeando, no fim terás o que colher!"
(Cora Coralina)

SUMÁRIO

Dedicatória.....	v
Agradecimentos.....	vi
1 FUNDAMENTAÇÃO CIENTÍFICA.....	1
1.1 A atividade motora do cólon.....	1
1.2 A morfina e sua ação no intestino.....	3
1.3 A constipação intestinal em pacientes com câncer.....	5
1.3.1 Tratamento medicamentoso da constipação intestinal.....	7
1.4 Justificativa.....	10
1.5 Objetivos.....	10
1.6 Referências bibliográficas.....	14
2 ARTIGO A SER ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO.....	18
Resumo.....	18
Abstract.....	19
Introdução.....	20
Casuística e métodos.....	21
Resultados.....	23
Discussão.....	28
Referências bibliográficas.....	32
3 ANEXOS.....	36

1 FUNDAMENTAÇÃO CIENTÍFICA

1.1 A atividade motora do cólon

O trato gastrointestinal é innervado pelo sistema nervoso entérico, composto pelo plexo mioentérico e plexo submucoso. Na medida em que o plexo mioentérico localiza-se entre as camadas de músculo circular e longitudinal, o plexo submucoso encontra-se na camada de mesmo nome (Holzer, 2007; Mehendale, Yuan, 2006). Por sua vez, o complexo neural entérico contém fibras colinérgicas e peptinérgicas, sendo o maior responsável pelo controle das contrações colônicas (Sarna, 1991).

O cólon humano necessita de ações motoras específicas de modo a exercer suas principais funções – absorção, propulsão, estocagem e expulsão de fezes. Estudos apontam que há uma variação circadiana com o máximo de atividade motora durante o dia, logo após acordar e após as refeições. A ingestão de alimentos é o maior estímulo fisiológico para atividade motora colônica. Bassotti et al. dividem os padrões de atividade colônica em dois tipos: segmentar e propagadas. A contração segmentar é caracterizada por contrações isoladas e em grupos (*bursts*) de contrações rítmicas ou arrítmicas. Segundo estes autores, a atividade segmentar é responsável pela maior parte da atividade motora colônica e apresenta amplitude de ondas de 5 a 50 mmHg. Quando estas aparecem em grupos costumam ser arrítmicas, mas podem assumir um padrão rítmico em pequenos períodos do dia (Bassotti et al. 2005). A função das contrações segmentares é misturar o conteúdo intestinal maximizando a exposição à mucosa intestinal promovendo absorção de água, eletrólitos e metabólitos bacterianos como os ácidos graxos de cadeia curta (Connor et al. 2004).

A contração propagada caracteriza-se por contrações de baixas e altas amplitudes. As contrações de baixa amplitude são inferiores a 50 mmHg e são relativamente frequentes, com mais de 100 eventos ao dia. Sua função principal é transportar fluidos no cólon, estando também associada com a eliminação do muco e de flatos. As contrações de alta amplitude são superiores a 100 mmHg. Ocorrem ocasionalmente (6 eventos/dia) e são responsáveis pelos “movimentos de massa” capazes de empurrar grandes quantidades de conteúdo intestinal ao longo do cólon. As contrações propagadas de altas amplitudes exercem um papel importante na

eliminação do material fecal. Estas contrações são de forte intensidade e precedem a expulsão das fezes (Bassotti et al. 2005).

Uma vez que o conteúdo do intestino delgado alcança o intestino grosso proximal pode ocorrer uma ampla variedade de contrações. A maioria é segmentar com duração de 12 a 60 segundos. Acredita-se que tais contrações são responsáveis pelas haustrações vistas no cólon. Estas aparecem independentemente em diferentes locais e promovem os movimentos de mistura. Ocasionalmente, contrações segmentares ocorrem na direção oral-anal percorrendo pequenas distâncias e por vezes, levando a propulsão característica de movimentos de massa. A ocorrência dos movimentos de massa inibe a atividade segmentar, havendo perda das haustrações e desencadeia contração do cólon que empurra o conteúdo fecal no sentido oral-anal. Depois deste movimento, as haustrações voltam a aparecer (Weisbrodt, 2007). Quando este movimento ocorre do cólon ascendente para o cólon transversal, há uma contração intensa do cólon ascendente com uma grande abertura do ângulo colônico e uma dilatação do cólon transversal que perde todas as suas haustrações, formando um vácuo para receber o conteúdo fecal. Em consequência, há também uma passagem rápida das fezes para o cólon descendente (Douglas et al. 2006).

No momento em que o material fecal alcança o cólon descendente e sigmóide, deixa de ter forma líquida e passa para um estado semi-sólido. Apesar de haver menos absorção de água e eletrólitos nesta região, os movimentos de contração segmentar são mais intensos, oferecendo resistência e retardando a progressão deste conteúdo para a região do reto. A propulsão nesta região, provavelmente, ocorre graças aos movimentos de massa. O reto também possui movimentos segmentares (mais do que no sigmóide) retardando, assim, a progressão do conteúdo fecal (Weisbrodt, 2007).

Normalmente o canal anal é fechado devido à ação do esfíncter anal interno (EAI). Quando o reto é distendido pelo material fecal, o esfíncter anal interno relaxa através da ação do reflexo retoesfincteriano. Esta distensão retal promove a sensação de urgência para defecar. Se não há condição ou possibilidade de evacuar naquele momento, a contração voluntária do esfíncter anal externo sobrepõe o reflexo evitando a eliminação do conteúdo fecal. O relaxamento do EAI é transitório. As fezes podem ficar acomodadas no reto, que possui grande capacidade de armazenagem. Se o ato de defecar é conveniente, ações voluntárias e involuntárias ocorrem promovendo a distensão retal, contração de músculos do reto, do sigmóide e do cólon descendente

para impulsionar o seu conteúdo em direção ao reto. Ambos os esfíncteres relaxam para a passagem do bolo fecal. Atos voluntários de aumento da pressão intra-abdominal e redução da pressão no assoalho pélvico também ajudam na defecação (Weisbrodt, 2007).

1.2 A morfina e sua ação no intestino

Os antigos sumérios (4000 a 1500 a.C.) provavelmente conheciam os efeitos do ópio quando há relatos da primeira plantação da papoula - *Papaver somniferum*. Entretanto, a primeira referência inquestionável sobre o ópio é encontrada nos escritos de Theophrastus no terceiro século a.C. A palavra *opium* significa suco em grego, e as substâncias utilizadas como medicamentos são obtidas do suco da papoula. Como referido por Gutstein e Akil, o ópio tem mais de 20 alcalóides distintos. Em 1806, o farmacêutico alemão Friedrich W. A. Serturner isolou uma substância pura no ópio a qual chamou de morfina em homenagem a Morfeu, o deus grego dos sonhos. A utilização de alcalóides puros em vez de preparações de ópio natural começou a generalizar-se em meados do século XIX (Gutstein, Akil, 2006).

A efetividade analgésica e os efeitos adversos da morfina dependem da sua afinidade e da ação nos diferentes subtipos de receptores. Os receptores de opioides pertencem à superfamília que é acoplada à proteína G, cuja ativação leva à redução do AMPc (adenosina monofosfato cíclico) intracelular. Esta redução da atividade da AMPc é decorrente da inibição da enzima adenilato ciclase, que transforma a adenosina trifosfato (ATP) em AMPc. Quando um agente estimulante se liga a um receptor inibitório, a proteína G inibitória é ativada e a adenilato ciclase é inibida. Na membrana celular, a ativação dos receptores reduz a excitabilidade neuronal por hiperpolarização causada pelo aumento da permeabilidade ao potássio e liberação de neurotransmissores. Essas ações promovem a redução da liberação de acetilcolina resultando em um efeito final inibitório no neurônio (Schepper et al. 2004). Essa supressão da excitabilidade neuronal é a ação da maioria dos opioides naturais, sintéticos e dos peptídeos opioides endógenos que atuam na motilidade e na secreção do trato gastrointestinal.

Os receptores opioides distribuem-se em três classes principais – kapa (κ), delta (δ) e mu (μ) que se sobrepõem nas suas distribuições e funções, mas diferem entre si nos perfis farmacológicos. Os opioides utilizados na prática médica ativam

preferencialmente os receptores μ que são os principais mediadores da ação analgésica, mas também dos efeitos colaterais como euforia, sedação, constipação, depressão respiratória e dependência (Pasternak, 1993). Os receptores κ também produzem analgesia e efeitos colaterais como constipação intestinal, aumento da diurese e sedação. Estes receptores são mais abundantes no sistema nervoso periférico do que no central, portanto, sintomas relacionados à sua ativação, como euforia e depressão, ocorrem raramente. Os receptores δ são predominantemente encontrados no SNC, no entanto, também ocorrem nos neurônios mioentéricos e de submucosa do intestino onde inibem a motilidade e a secreção (Schepper et al. 2004).

Considerando o baixo custo e o potente efeito analgésico da morfina (alcaloide do ópio), a Organização Mundial da Saúde (OMS) a recomenda em doses escalonadas para o tratamento da dor intensa causada pelo câncer (WHO, 1998). Entretanto, a despeito do controle da dose da morfina, vários efeitos colaterais foram descritos, sendo a constipação intestinal um dos mais freqüentes (Caran et al. 2005; Glare et al. 2006).

A morfina interfere com a motilidade gastrointestinal, estimulando movimentos não propulsivos, alterando o tônus da musculatura intestinal e estimulando esfíncteres. Estes efeitos são reflexos da supressão da excitabilidade e liberação de neurotransmissores dos neurônios musculomotores excitatórios e inibitórios (Wood, Galligan, 2004). Em humanos e em modelos animais, a morfina aumenta o tônus de contração de repouso na musculatura do intestino delgado e grosso. Os opioides também aumentam as contrações rítmicas e ocasionalmente desencadeiam contrações fásicas de altas amplitudes não propulsivas com mudanças associadas na atividade elétrica da musculatura lisa (Wood, Galligan, 2004). Esses efeitos culminam no retardo do trânsito intestinal e prolongam o tempo de contato do conteúdo digestivo com a mucosa, havendo maior absorção de fluidos com conseqüente ressecamento das fezes.

Por outro lado, os neurônios do complexo neural entérico sintetizam peptídeos opioides, como exemplo: met-enkefalina, leu-enkefalina, b-enkefalina e dinorfina presentes no trato gastrointestinal e localizados nas células neurais e endócrinas da mucosa (Holzer, 2007). Estudos em animais e humanos sugerem que os opioides endógenos também inibem a atividade neural entérica, as atividades propulsivas e as secretórias (Holzer, 2007; Mehendale, Yuan, 2006). Portanto, a própria ação de opioides endógenos no trato gastrointestinal pode suprimir a motilidade intestinal

durante situações de estresse e trauma agravando o efeito da morfina (Holzer, 2007; Sanger, Tuladhar, 2004).

Além da ação no sistema nervoso entérico, a morfina também age nos receptores opioides na medula e no cérebro. A sua atuação no sistema nervoso central estimula o sistema nervoso simpático que promove a supressão de neurotransmissores no sistema nervoso entérico através da ativação de receptores pré-sinápticos alfa-adrenérgicos. Tal ação leva a supressão da liberação da acetilcolina inativando os circuitos responsáveis pela atividade motora propulsiva (Wood, Galligan, 2004).

Wood e Galligan (2004), ainda sugerem que a ação dos opioides na supressão da secreção das células intestinais também contribui para o aparecimento da constipação. Quando o neurônio secretomotor está ativo, axônios colaterais a vasos sanguíneos simultaneamente dilatam vasos da submucosa e aumentam o fluxo de sangue para estimular a secreção. Estímulos de nervos do sistema nervoso simpático evocam potenciais inibitórios pós-simpáticos que suprimem os neurônios secretomotores e, portanto, inibem a secreção. Os peptídeos opiáceos agem nesses receptores inibitórios no corpo da célula para suprimir a excitabilidade dos neurônios secretomotores agravando a constipação (Wood, Galligan, 2004; Schepper et al. 2004). Na tabela 1 (página 11) apresentamos as principais ações dos opioides no trato digestório.

1.3 A Constipação intestinal em pacientes com câncer

Na infância, a constipação intestinal é queixa comum, todavia, subestimada pelos profissionais da saúde (Lacy, 2005). No Brasil, vários estudos apresentam dados que demonstram a prevalência da constipação na infância de acordo com características como faixa etária, região geográfica, situação socioeconômica (Morais, Maffei, 2000). Estes dados são apresentados na tabela 2 (página 12).

A implementação de estratégias terapêuticas bem como a utilização de recursos para o diagnóstico esbarram em questões básicas como a falta de critérios unânimes para definir constipação na população infantil. Em 2002, Hyams et al. definiram constipação intestinal em crianças como a ocorrência de: passagem de fezes endurecidas, em cíbalos, grossas ou em seixos; evacuação com esforço ou dolorosa; eliminação de fezes que entopem o vaso sanitário; ou frequência de evacuações menores que três vezes por semana, ao menos que a criança esteja em aleitamento

materno. Outras manifestações por pelo menos duas semanas, como dor abdominal, enurese, infecção urinária de repetição ou escape fecal podem sugerir a existência de constipação intestinal crônica.

Nos pacientes portadores de neoplasias, a constipação ocorre em 25 a 50% dos casos e tem natureza multifatorial (Woolery et al. 2006). Neste grupo a constipação está relacionada ao tipo e localização do câncer, às comorbidades existentes (inatividade, desidratação, compressão da medula), aos tratamentos instituídos e entre estes o tratamento para o alívio da dor no câncer com morfina. As crianças que têm câncer estão em maior risco de constipação devido à baixa ingestão de calorias. Outras causas secundárias ocorrem devido a complicações que prejudicam as funções musculares, neurológicas, intestinais e metabólicas. Contudo a causa mais comum neste grupo de pacientes é a administração de quimioterápicos como os alcaloides da vinca e/ou a utilização da morfina para o tratamento da dor. Há estimativas que em 30% das crianças recebendo vincristina e 50 a 95% das crianças que usam morfina podem apresentar constipação (Woolery et al. 2006). Em 122 pacientes acompanhados por Caran et al. foi também a reação adversa mais encontrada (72,9%) apesar da prescrição médica precoce de laxantes (Caran et al. 2005). Portanto, a constipação intestinal nos pacientes com câncer é multifatorial, e quando associada à morfina é frequente e de difícil controle.

O diagnóstico clínico de constipação intestinal é controverso e tem sido discutido em vários encontros internacionais como o critério de Roma em 2006; critério de Paris, em 2004 e de Boston em 2002. Na tabela 3 (página 13), estão os critérios para a caracterização da constipação definidos em alguns destes estudos internacionais.

A anamnese é a primeira e mais importante etapa para o diagnóstico da constipação, auxiliando o médico a distinguir as causas, as comorbidades e a gravidade da constipação. Alguns questionários estruturados foram desenvolvidos com o objetivo de pesquisar o impacto e a gravidade da constipação intestinal, como por exemplo, o PAC-QOL (Patient Assessment of Constipation Quality of Life) e o PAC-SYM (Patient Assessment of Constipation Symptoms). Esses questionários, entretanto, ainda não foram validados para a utilização no nosso meio (Slappendel et al. 2006; Marquis et al. 2005). Ainda na avaliação da constipação, o exame físico deve ser completo, incluir cuidadoso exame neurológico e avaliação do estado nutricional. Os exames complementares como radiografia simples de abdome e o estudo de tempo de trânsito colônico podem auxiliar no diagnóstico de constipação. O estudo do tempo de

trânsito intestinal com marcadores pode demonstrar objetivamente o retardo no trânsito em pacientes com constipação. O exame consiste na ingestão de marcadores radiopacos por três a seis dias consecutivos e o seguimento da posição e da quantidade de marcadores com radiografias simples de abdome (Bennigna et al. 1996). Soares et al. analisaram o tempo de trânsito intestinal em 40 crianças com diagnóstico de constipação que ingeriram por três dias consecutivos cápsulas contendo 24 marcadores cada um com características diferentes para cada dia. O aumento do tempo de trânsito intestinal foi encontrado em 57,5% dos 40 pacientes avaliados (Soares et al. 2005). As crianças com constipação estudadas por Gutiérrez et al. receberam diariamente cápsulas contendo 10 marcadores com características específicas. O tempo de trânsito colônico total foi mais lento em 50% das 38 crianças com constipação (Gutierrez et al. 2002). O estudo do tempo de trânsito intestinal com marcadores é simples, não invasivo e permite a avaliação do tempo de trânsito total e segmentar na constipação funcional ou associada a outras patologias.

1.3.1 Tratamento medicamentoso da constipação intestinal

Segundo Baker et al. o tratamento de constipação consiste em 4 etapas: educação, desimpactação, terapia de manutenção e modificação do comportamento (Baker et al. 2006). Essas etapas aplicam-se ao tratamento de constipação funcional. Nos casos de constipação secundária, o tratamento deve ser adaptado à situação clínica que consiste na causa da constipação. O primeiro passo é a orientação ao paciente e seus familiares da importância da adesão ao tratamento e suporte ao paciente.

É essencial, todavia, a identificação da impactação fecal através da palpação de massa fecal no abdome, toque retal e/ou visualização desta na radiografia simples de abdome (Morais, Maffei, 2003). A desimpactação completa deve ser realizada antes do início do tratamento de manutenção para facilitar a ação dos laxantes orais (Morais, Tahan, 2009). Este procedimento pode ser realizado por via retal ou oral. No primeiro caso são utilizados enemas – sorbitol, glicerina, soluções fosfatadas por cerca de 2 a 4 dias. A desimpactação por via oral pode ser realizada com polietilenoglicol, sorbitol e óleo mineral (Baker et al. 2006). Youssef et al. (2002) obtiveram bons resultados com polietilenoglicol (PEG 3350) para desimpactação por via oral em crianças utilizando doses de 1,5 g/kg/dia (Youssef et al. 2002).

Após o controle da impactação fecal é preciso um regime terapêutico de manutenção para prevenir a reimpactação. Este tratamento é mantido até que ocorra regularização do hábito intestinal ou que o fator desencadeante seja corrigido ou retirado. Além do uso de laxantes é recomendada a ingestão de fibras e líquidos. Em crianças os laxantes mais recomendados são: óleo mineral, lactulose e leite de magnésia. Utilizam-se ainda os laxantes estimulantes como o senne, bisacodil e o picossulfato de sódio, que em crianças devem ser utilizados por curtos períodos de tempo. O polietilenoglicol (PEG 3350) também é proposto como opção de laxante oral para o tratamento de manutenção (Baker et al. 2006).

O óleo mineral, um laxante oral do tipo lubrificante, é indicado para maiores de 2 anos e contra-indicado para portadores de encefalopatia pelo risco de aspiração (Morais, Maffei, 2003). A dose prescrita para desimpactação é de 15-30ml/ano de idade até a dose de 240 ml diariamente. No tratamento de manutenção a dose preconizada é de 1-3 ml/kg/dia. Alguns autores referem que o uso crônico de óleo mineral pode interferir na absorção de vitaminas lipossolúveis, porém não há confirmação na literatura sobre essa hipótese (Gal-Elzer, Shaoul, 2006).

A lactulose é um laxante osmótico, contra-indicado para pacientes portadores de galactosemia ou que necessitam de dieta isenta de galactose. Efeitos colaterais como hipernatremia e hipocalemia são encontrados em pacientes com encefalopatia hepática que necessitam de doses altas. Pode gerar flatulência, cólicas e diarreia durante o tratamento. É uma medicação que pode ser misturada com suco de frutas ou leite para disfarçar o sabor principalmente quando utilizada em crianças. A dose recomendada é de 1-3 ml/kg/dia até a dose máxima de 60 ml/dia (Baker et al. 2006).

Outro exemplo de laxante osmótico é o polietilenoglicol (PEG 3350). Recomenda-se como dose de manutenção 0,5-1,0 g/kg/dia chegando até a dose máxima de 100g/dia. O PEG 3350 pode ser absorvido no sistema gastrointestinal se administrado em doses altas, contudo, Pashankar et al. utilizando a dose média 0,75g /Kg/dia em crianças acima de 2 anos concluíram que o PEG 3350 pode ser utilizado com segurança e boa aceitação (Pashankar et al. 2003). Michail et al. após avaliar 28 crianças menores que dezoito meses que utilizaram PEG 3350, encontraram em 17,8% dos pacientes efeitos colaterais como flatulência e diarreia que desapareceu após o ajuste da dose (Michail et al. 2004). Em um estudo anterior, Attar et al. verificaram que 16% dos pacientes em uso de polietilenoglicol necessitaram de desimpactação fecal contra 34% do grupo de paciente em uso de lactulose (Attar et al.1999). Youssef et al.

avaliaram as doses efetivas para a desimpactação oral com PEG 3350 e relataram como efeitos adversos vômitos, flatulência, cólica e diarreia (Youssef et al. 2002).

O bisacodil por sua vez é um laxante estimulante de contato que age no cólon produzindo fortes e breves movimentos peristálticos. Estimula as terminações nervosas para produzir reflexos parassimpáticos que resulta em peristalse do cólon. A cólica e a diarreia são seus principais efeitos adversos. Baker et al. orientam o uso desta classe de laxantes como terapia de resgate em pacientes de difícil controle por curtos períodos e de modo intermitente (Baker et al. 2006). Twycross et al. avaliaram o tratamento da constipação intestinal em 23 pacientes com faixa etária de 40 a 81 anos que utilizavam morfina na dose igual ou maior que 60mg/dia. Os resultados com picossulfato de sódio (laxante estimulante), doses médias de 15 mg/dia, foram animadores com controle da constipação em 15 dos 20 (75%) pacientes avaliados (Twycross et al. 2006).

A constipação secundária ao uso de opióides exige tanto o cumprimento das etapas do tratamento quanto o suporte das intercorrências e reações adversas. A Organização Mundial de Saúde recomenda o uso precoce de laxantes se é previsto uso de morfina por mais de 48 horas (OMS, 1998). Alguns autores utilizam laxantes lubrificantes associados ou não a laxantes estimulantes para o tratamento da constipação intestinal secundária ao uso da morfina (Panchal et al. 2007; McNicol et al. 2003; Fukshansky et al. 2005; Ross, Alexander, 2001).

Recentemente, a Associação Brasileira de Cuidados Paliativos (ABCP), preocupada com a relevância do problema, publicou um consenso, do qual participamos, sobre o tratamento de pacientes com constipação secundária ao uso de morfina. Neste consenso recomendamos laxantes osmóticos (lactulose) e quando necessário os estimulantes de peristaltismo (ABCP, 2009). Apesar destes avanços, o manejo farmacológico da constipação induzida por opioides ainda apresenta controvérsias e serão necessários estudos clínicos bem delineados para permitir recomendações baseadas em melhores níveis de evidência (ABCP, 2009).

As perspectivas futuras para o controle da constipação secundária ao uso de opióides recaem no desenvolvimento de drogas que atuam em receptores intestinais. Estas drogas antagonistas dos opioides atuariam exclusivamente em receptores intestinais específicos sem interferência na analgesia. O naloxane é antagonista μ que bloqueia a ação dos opioides nos receptores intestinais e apresenta pouca atividade sistêmica (Meissner et al. 2000). A terapia com naloxane precisa ser iniciada com

doses baixas para evitar sintomas de abstinência e o recrudescimento da dor. Entretanto, o índice terapêutico do naloxane é baixo e doses que revertem os sintomas intestinais podem reverter analgesia (Yuan, Foss, 2000).

Um estudo randomizado, duplo-cego, com grupo de controle utilizando placebo, em 2008, demonstrou a segurança e os efeitos do alvimopan na disfunção intestinal induzida por opiáceos. Este antagonista de receptores opiáceos μ periféricos promoveu controle da disfunção intestinal sem comprometimento da analgesia em contraste com o naloxone (Webster et al. 2008). Entretanto, mais estudos prospectivos e randomizados são necessários para a avaliação da efetividade das drogas receptoras específicas no controle da constipação induzida pelos opiáceos.

1.4 Justificativa

Considerando a importância e a gravidade da constipação intestinal secundária ao uso da morfina, este estudo foi planejado para avaliar o hábito intestinal apresentado por pacientes oncológicos em uso de morfina, assim como, a resposta ao tratamento com laxantes.

1.5 Objetivos

Avaliar o hábito intestinal dos pacientes que utilizam morfina e a resposta da constipação intestinal ao tratamento com laxantes.

Tabela 1 - Efeitos dos opioides nos diferentes segmentos do sistema gastrointestinal e a respectiva correlação clínica

Local	Efeitos farmacológicos	Manifestação clínica
Esfíncter esofágico inferior	Inibição do relaxamento	
Vesícula biliar	Contração Espasmo do esfícter de Oddi Diminuição da secreção	Dor biliar Náusea e vômito
Estômago e duodeno	Inibição do esvaziamento gástrico Aumento da motilidade duodenal seguido por períodos de quiescência Aumento do tônus do piloro Aumento da secreção gástrica ácida	Anorexia, náuseas e Vômitos
Intestino delgado	Aumento do tônus/segmentação Aumento do tempo de trânsito Aumento da absorção Diminuição da secreção	Constipação Retardo na digestão Fezes endurecidas e secas
Cólon	Aumento do tônus/segmentação Aumento do tempo de trânsito Aumento da absorção Diminuição da secreção	Constipação Fezes endurecidas e secas Meteorismo e distensão Espasmos, cólicas e dor
Anus e reto	Diminuição da sensibilidade retal Aumento do tônus do esfíncter anal interno	Evacuação incompleta Constipação

(Schepper, 2004)

Tabela 2 – Estudos de prevalência de constipação intestinal na infância

Autores	Local, n, idade	Critério para caracterizar constipação	Prevalência de constipação
Zaslavsky et al. (1988)	Ambulatório de pediatria (n=1005)	Não foi descrito em detalhe. Na introdução, os autores conceituam constipação como eliminação com dificuldade, de fezes endurecidas, geralmente associada a maior espaço entre as evacuações.	36,5%
Porto Alegre, RS	Idade: <12 anos		
Maffei et al. (1997)	Escola: alunos da 1ª e 2ª séries do ciclo básico (n=1145)	Fezes em cíbalos e/ou dor ou dificuldade para evacuar, sempre ou habitualmente. Não foi considerado relato isolado de escape fecal ou sangramento.	28,8%
Botucatu, SP	Idade: 6 a 16 anos	Critério dos dados não expurgados: consideradas constipadas também as crianças com relato isolado de sangue nas fezes ou escape fecal.	38,4%
Motta & Silva (1998)	Comunidade de baixa renda (n=536)	Pelo menos duas das seguintes manifestações: evacuação dolorosa ou com esforço; fezes de consistência aumentada; frequência inferior a 3 evacuações por semana.	21,8% Lactentes
Recife, PE	Idade: <11 anos		18,3% Pré-escolares 14,7% Escolares
Aguirre (1998)	Unidade básica de saúde (n=277)	Fezes duras na forma de cíbalos, cilíndricas com rachadura ou espessas, ou associadas com dor e dificuldade.	21,5%
Embu, SP	Idade: <2 anos		
Borgo (1998)	Creche (n=57)	Mais de 25% das evacuações com consistência dura ou em cíbalos e/ou frequência de evacuações menor que 3 semanais, segundo informações:	17,5% Retrospectivo
Bauru, SP	Idade: 6 a 40 meses	1. Retrospectivas, obtidas por inquérito; 2. Por registro prospectivo das características de todas as evacuações por pelo menos 1 semana.	24,6% Prospectivo
Sant'Anna et al. (1999)	Escola de 1º grau (n=391)	Dificuldade para evacuar frequentemente ou forma de fezes em cíbalos.	28,0%
Rio de Janeiro, RJ	Idade: 8 a 10 anos		
Del Ciampo (1999)	Unidade básica de saúde (n=313)	Sinais maiores: fezes cilíndricas ressecadas ou fragmentadas, eliminação dolorosa ou com esforço, escape fecal;	26,8%
Ribeirão Preto, SP	Idade: 1 a 10 anos	Sinais menores: volume aumentado, intervalo entre as evacuações maior ou igual a 2 dias, sangramento, demora para iniciar a evacuação. Constipação: presença de 2 ou mais sinais maiores ou 1 sinal maior e 2 menores.	

(Morais, Maffei, 2000)

Tabela 3 – Comparação entre os critérios de constipação intestinal definidos nos consensos de Boston, Paris e Roma III

Boston (2002)	Paris (2004)	Roma III (2006)
<p>Ocorrência de qualquer uma das seguintes manifestações (independente do intervalo das evacuações):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eliminação de fezes duras, na forma de cíbalos, seixos ou cilíndricas com rachaduras; ou • Dificuldade ou dor para evacuar; ou • Eliminação esporádica de fezes muito volumosas que entopem o vaso sanitário; ou • N^o evacuações ≤ 3 vezes por semana (exceto em crianças em aleitamento natural exclusivo). 	<p>Ocorrência de ≥ 2 das seguintes manifestações, durante pelo menos 8 semanas:</p> <p>≤ 3 evacuações por semana</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mais de 1 episódio de escape fecal por semana • Fezes no reto ou massa palpável no abdomen • Eliminação de fezes calibrosas que entopem o vaso • Presença de comportamento de retenção • Dor para evacuar 	<p>Deve incluir 2 ou mais das seguintes características que ocorram em pelo menos 1 vez por semana em 2 meses antes do diagnóstico em criança com mais de 4 anos com critérios insuficientes para síndrome do intestino irritável:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 ou menos evacuações por semana • Pelo menos 1 episódio de incontinência fecal por semana • História de comportamento de retenção • História de evacuações dolorosas e com esforço • Presença de volumosa massa fecal no reto • História de fezes volumosas que entopem o vaso sanitário

(Hyams, 2002 ; Benninga, 2005; Rasquin, 2006)

1.6 Referências Bibliográficas

Associação Brasileira de Cuidados Paliativos (ABCP). Consenso brasileiro de constipação intestinal induzida por opioides. *Revista Brasileira de Cuidados Paliativos*. 2009;2 (1): 1-34.

Attar A, Lémann M, Ferguson A, Halphen M, Boutron MC, Flourié B, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut*. 1999;44: 226-30.

Baker SS, Liptak GS, Colletti RB, Croffie JM, DiLorenzo C, Ector W, et al. Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 43(3): e1-e13.

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 (18): 2691- 6.

Benninga M, Candy DCA, Catto-Smith AG, Clayden G, Loening-Baucke V, Di Lorenzo C et al. The Paris consensus on childhood constipation terminology (PACCT) group. *J Pediatr Gastrol Nutr*. 2005; 40:273-5.

Benninga MA, Büller HA, Tytgat GNJ, Akkermans LMA, Bossuyt PM, Taminiou JAJM. Colonic transit time in constipated children: does pediatric show transit constipation exist? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996; 23(3): 241-51.

Caran EMM, Dias CG, Seber A, Petrilli AS. Clinical aspects and treatment of pain in children and adolescents with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 45: 925-32.

Connor M, Osborne PB, Christie MJ. Mu-opioid receptor desensitization: is morphine different? *Br J Pharmacol*. 2004;143(6):685-96.

Douglas CR, Cisternas JR. Fisiologia geral do intestino grosso. In: Douglas CR. Tratado de fisiologia aplicada às ciências médicas. 6ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.973-9.

Fukshansky M, Are M., Burton AW. The role of opioids in cancer pain management. *Pain Pract.* 2005;5(1):13-51.

Gal-Ezer S, Shaoul R. The safety of the mineral oil in the treatment of constipation – a lesson from prolonged overdose. *Clin Pediatr (Phil).* 2006;45(9): 856-8.

Glare P, Walsh D, Sheehan D. The adverse effects of morphine: a prospective survey of common symptoms during repeated dosing for chronic cancer pain. *Am J Hosp Palliat Care.* 2006; 23: 229-35.

Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics. In: Bruton LL, Lazo JS, Parker KL (Eds.). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* 11ª ed. New York: McGraw Hill; 2006. p.547-90.

Gutierrez C, Marco A, Nogales A, Tebar R. Total and segmental colonic transit time and anorectal manometry in children with chronic idiopathic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35: 31-8.

Holzer P. Treatment of opioid-induced gut dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16: 181-94.

Hyams J, Colletti R, Faure C, Gabriel-Martinez E, Maffei HVL, Morais MB, et al. Functional gastrointestinal disorders: working group report of the first world congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2002; 35 (Suppl 2): 110-7.

Lacy BE. Partnering with gastroenterologists to evaluate patients with chronic constipation. *MedGenMed.* 2005;7(2): 19-34

Marquis P, De La Loge C, Dubois D, McDermott A, Chassany O. Development and validation of the patient Assessment of Constipation Quality of Life Questionnaire. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40: 540-51.

McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA , Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain.* 2003;4(5): 231-56.

Mehendale SR, Yuan CS. Opioid-induced gastrointestinal dysfunction. *Dig Dis.* 2006; 24:105-12.

Meissner W, Schmidt U, Hartman M, Kath R, Reinhart K. Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain.* 2000;84: 105-8.

Michail S, Gendy E, Preud'Homme D, Mezoff A. Polyethylene glycol for constipation in children younger than eighteen months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;16(2):197-9.

Morais MB, Maffei HVL. Constipação intestinal e encoprese. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. *Gastroenterologia e hepatologia em pediatria: diagnóstico e tratamento.* Rio de Janeiro: Medsi, 2003. p.215-29.

Morais MB, Maffei HVL. Constipação intestinal. *J Pediatr (Rio J).* 2000; 76 (Supl.2): 147-56.

Morais MB, Tahan S. Constipação intestinal. *Pediatria Moderna.* 2009; 45(3): 79-98.

Panchal SJ, Muller-Shwefe P, Wurzelmann JI. Opioid induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract.* 2007;61(7):1181-7.

Pashankar DS, Loening-Bauche V, Bishop WP. Safety of polyethylene glycol 3350 for the treatment of chronic constipation in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157: 661-4.

Pasternak GW. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Neuropharmacol.* 1993;16: 1-8.

Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2006; 130: 1527-37.

Ross DD, Alexander CS. Management of common symptoms in terminally ill patients: part II. Constipation, delirium and dyspnea. *Am Family Phys.* 2001; 64(6):1019-26.

Sarna SK. Physiology and pathophysiology of colonic motor activity (2). *Dig Dis Sci.* 1991; 36(7): 998-1018.

Sanger GJ, Tuladhar BR. The role of endogenous opioids in the control of gastrointestinal motility: predictions from in vitro modeling. *Neurogastroenterol Motil.* 2004; 16 (suppl.2): 38-45.

Schepper HU, Cremonini F, Park MI, Camilleri M. Opioids and the gut: pharmacology and current clinical experience. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16(Suppl.2): 383-94.

Soares ACF, Lederman HM, Fagundes-Neto U, Morais MB. Breath methane associated with slow colonic transit time in children with chronic constipation. *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39(6):512-5.

Slappendel R, Simpson K, Dubois D, Keininger DL. Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain. *Eur J Pain.* 2006; 10: 209-17.

Twycross RG, McNamara P, Schuijt C, Kamm MA, Jordan C. Sodium picosulfate in opioid-induced constipation: results of a open-label, prospective, dose-ranging study. *Palliative Medicine.* 2006; 20: 419-23.

Webster L, Jansen JP, Peppin J, Lasko B, Irving G, Morlion B et al. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor (PAM-OR) antagonist for the treatment of opioid-

induced bowel dysfunction: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study in subjects taking opioids for chronic non-cancer pain. *Pain*. 2008; 137: 428-40.

Weisbrodt NW. Motility of the large intestine. In: Johnson, LR. *Gastrointestinal Physiology*. 7th edition. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2007. p.49-55.

Woolery M, Carroll E, Fenn E, Wieland H, Jarosinski P, Corey B et al. A constipation assessment scale for use in pediatric oncology. *J Pediatr Oncol Nur*. 2006; 23 (2): 65-74.

Wood JD, Galligan JJ. Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16(Suppl.2): 17-28.

World Health Organization, International Association for the Study of Pain. *Cancer pain relief and palliative care in children*. Geneva, Switzerland: WHO, 1998; 76p.

Yuan CS, Foss JK. Oral methylnaltrexone for opioid-induced constipation. *JAMA*. 2000; 284: 1383-4.

Youssef NN, Peters JM, Henderson W, Shultz-Peters S, Lockhart DK, Di Lorenzo C. Dose response of PEG 3350 for the treatment of childhood fecal impaction. *J Pediatr*. 2002;141(3): 410-5.

2 Artigo Científico a ser enviado para publicação

Título do artigo - Avaliação do hábito intestinal e do tratamento da constipação de pacientes com câncer em uso de morfina

Conflito de interesse: Nada a declarar

Instituição: Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina

Resumo

Objetivos: Avaliar o hábito intestinal de pacientes com câncer que utilizam morfina. Analisar a efetividade de um programa terapêutico no controle da constipação secundária aos opioides.

Método: Estudo de série de casos, prospectivo, não randomizado. Os pacientes admitidos no estudo eram portadores de câncer, idade superior a quatro anos, e utilizavam morfina para o controle de dor. Após 24 horas do início do uso da morfina, os pacientes receberam lactulose e, nos casos refratários, bisacodil. A avaliação do hábito intestinal foi realizada através de um questionário estruturado. Quando necessário, foi realizada a desimpactação das fezes por via anal ou oral.

Resultados: Foram admitidos no estudo 22 pacientes, com idade entre cinco e 35 anos (média 16,7 anos). 27% (6/22) dos pacientes eram constipados antes da admissão no estudo. Na primeira semana do uso de morfina e lactulose, 40% (9/22) dos pacientes ficaram constipados. Na segunda e terceira semanas, a constipação ocorreu em 38,8% (7/18) e 16% (2/12), respectivamente. Com o protocolo terapêutico adotado foi possível controlar o quadro de constipação em 57% (11/22) dos casos.

Conclusões: A constipação intestinal foi frequente nos pacientes que utilizaram morfina, 40%, 38,8% e 16%, respectivamente, na primeira, segunda e terceira semana, apesar do tratamento profilático com laxantes. Entretanto, o protocolo com atenção específica à constipação intestinal pode aumentar a adesão dos pacientes aos laxantes e minimizar as complicações da constipação, como a formação do fecaloma. São necessários estudos controlados com maior número de casos para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes, multiprofissionais, que reduzam o sofrimento dos pacientes com câncer que necessitem utilizar a morfina.

Palavras-chave: constipação intestinal, morfina, neoplasia

Abstract

Objective: Evaluate bowel habit in cancer patients using morphine. Analyze the effectiveness of a therapeutic program in controlling constipation secondary to opioid.

Method: case study series, non-randomized, prospective. Patients admitted in the study were bearers of cancer, aged over four years, and using morphine for pain control. After 24 hours from the beginning of the use of morphine, patients were given lactulose and in refractory cases, bisacodyl. Evaluation of bowel habit was achieved through a structured questionnaire. When necessary, fecal desimpaction was performed by via anal or oral.

Results: 22 patients were admitted to the study, aged between five and 15 years (average 16.7 years). 27% (6/22) patients had constipation before admission in the study. In the first week of use of morphine and lactulose, 40% (9/22) patients had constipation. In the second and third weeks, constipation occurred in 38.8% (7/18) and 16% (2/12), respectively. The therapeutic protocol adopted was able to control the constipation in 57% (11/22) of cases.

Conclusions: constipation has been frequent in patients who have used morphine, 40%, 38.8% and 16% respectively in the first, second and third weeks despite the prophylactic treatment with laxatives. However, the protocol with specific attention to constipation can increase adherence to laxatives and minimize the complications of constipation, such as the appearing of fecaloma. Controlled studies are needed with largest number of cases for the development of effective therapeutic strategies, such multi-professional approach, which reduce the suffering of cancer patients who need to use morphine.

Key-words: constipation, morphine, neoplasms

Introdução

A dor é uma manifestação frequente no paciente com neoplasia maligna, sendo considerada o mais persistente e incapacitante sintoma do câncer metastático ou recidivado^{1,2}. A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza o uso da morfina, um opioide forte, para aliviar a dor do câncer de moderada a forte intensidade³. No entanto, o uso deste analgésico, apesar da boa efetividade, é frequentemente associado a efeitos colaterais como a constipação intestinal. Embora muitas vezes negligenciada pelos profissionais da saúde, a constipação pode causar impacto na qualidade de vida do paciente com câncer, pois se associa a desconforto, dor abdominal, evacuação dolorosa, impactação fecal, escape, incontinência fecal, náuseas e vômitos^{4,5}.

Os estudos sobre a frequência da constipação secundária à morfina são geralmente realizados em pacientes adultos⁶ e existem poucos relatos sobre a incidência desta complicação em crianças e adolescentes. Ao estudar os efeitos adversos encontrados em crianças que utilizavam morfina, Caran et al. observaram que a constipação estava presente em 72,9% dos 122 casos⁷. Por outro lado, no paciente com câncer a constipação pode ser agravada por vários fatores, como inatividade, desidratação, desnutrição, compressão medular e medicamentos⁸. Deve ser destacado que a constipação induzida por opioides pode ser mais frequente e refratária ao tratamento nos pacientes fora de possibilidade de cura que apresentam maior número de comorbidades⁷.

A ação dos opioides no trato gastrointestinal provoca retardo do esvaziamento gástrico e diminuição da peristalse intestinal⁹. A profilaxia com laxantes é necessária para prevenir quadros mais graves e a formação de fecaloma. A normalização do hábito intestinal requer uma série de medidas que se iniciam com a educação e orientação sobre a rotina alimentar adequada às condições clínicas destes pacientes. A experiência no tratamento da constipação induzida por opioides em crianças é escassa, havendo poucas referências sobre tipos de laxantes e doses utilizadas^{10,11}.

Considerando a relevância deste efeito indesejável dos opioides, foi planejado este estudo, com o objetivo de avaliar o hábito intestinal dos pacientes com câncer que utilizam morfina e a efetividade de um programa para prevenção e tratamento da constipação secundária ao uso da morfina.

Casuística e métodos

Estudo de série de casos, realizado no período de fevereiro a novembro de 2007 em pacientes com câncer matriculados no ambulatório de controle da dor do Instituto de Oncologia Pediátrica - Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer - Universidade Federal de São Paulo (IOP-GRAACC-Unifesp). Como critérios de elegibilidade foram considerados: pacientes com câncer utilizando morfina durante, pelo menos, uma semana, idade igual ou superior a quatro anos. Foram excluídos pacientes com instabilidade clínica.

O projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Os pacientes ou seus responsáveis estavam de acordo e assinaram o termo de consentimento livre esclarecido.

Métodos

Avaliação do hábito intestinal antes do uso da morfina

O hábito intestinal dos pacientes admitidos no estudo foi avaliado antes e após 72 horas, uma, duas e três semanas a partir da admissão no estudo, na dependência da duração do tratamento com o analgésico. Com este objetivo, foi utilizado um questionário estruturado com informações sobre a frequência das evacuações, forma e consistência das fezes, ocorrência de dor ou esforço nas evacuações, presença de incontinência fecal ou de fezes impactadas (fecaloma), sangramento, distensão abdominal e uso de medicamentos para o tratamento de constipação. Na admissão ao estudo, a caracterização de constipação intestinal baseou-se no critério de Roma III¹².

Avaliação do hábito intestinal durante o tratamento com morfina

Para a avaliação do hábito intestinal durante o tratamento com morfina foi utilizado um questionário estruturado semelhante ao citado anteriormente, entretanto, baseado nos critérios de Boston¹³. Esta avaliação considera a presença de constipação caso exista uma das seguintes alterações:

1. Ausência de evacuações diárias ou alteração do hábito intestinal prévio ao uso da morfina;
2. Eliminação de fezes duras em cíbalos ou cilíndricas, espessas ou com rachaduras;
3. Presença de evacuações dolorosas ou com esforço;
4. Presença de fezes impactadas na palpação abdominal ou no toque retal;

5. Ocorrência de incontinência fecal.

Prescrição da morfina

As doses e as indicações da morfina seguiram o protocolo de tratamento da dor utilizado na rotina do serviço. A dose inicial foi de 0,3 mg/Kg/dose por via oral a cada 4 horas. Estas doses foram alteradas de acordo com a necessidade de cada paciente.

Administração profilática ou terapêutica de laxante

Após 24 horas do início da morfina, os pacientes iniciaram o tratamento com um laxante osmótico: solução de lactulose (xarope, na apresentação de 667 mg/mL) na dose de 1 mL/Kg/dia até o máximo de 60 mL, dividida em duas doses. Nos pacientes que apresentavam constipação antes do início da morfina, foi administrado o dobro da dose de lactulose, ou seja, 2 mL/Kg/dia, até o máximo de 60 mL por dia.

A presença de impactação fecal foi sistematicamente investigada através do exame físico ou, quando necessário, de radiografia simples de abdome. Para a desimpactação, foi utilizada uma das seguintes opções terapêuticas:

1. Desimpactação por via oral, com o emprego de polietilenoglicol 3350 com eletrólitos (PEG 3350). Foi prescrito o PEG 3350, na dose de 1,5g/Kg/dia, por 3 dias (máximo de 100g/dia), sendo utilizado um produto comercializado no Brasil (Muvinalax[®]), apresentado na forma de sachê com 13,125 gramas de PEG 3350, com as seguintes concentrações de eletrólitos: bicarbonato de sódio 0,1775 g; cloreto de sódio 0,3507 g; cloreto de potássio 0,0466 g. O conteúdo de cada sachê era dissolvido em 300 mL de água.
2. Desimpactação por via retal, utilizando solução glicerinada a 10% (10 ml/Kg/dia), uma vez por dia, durante 3 dias. A desimpactação por via retal foi indicada na impossibilidade de ser feita por via oral (dieta suspensa ou não tolerância ao PEG 3350 por via oral). Para a realização da desimpactação por via retal os pacientes deveriam apresentar contagem de plaquetas acima de 50.0000/ μ L e mais de 500 granulócitos/ μ L.

Foram considerados critérios de sucesso: a ocorrência de evacuação pelo menos a cada dois dias, sem dor ou dificuldade para evacuar e ausência de impactação fecal no período de uso da morfina.

Para aqueles pacientes com resposta terapêutica não satisfatória foram oferecidas opções de tratamento, como associações de outros laxantes ou substituição da morfina por outros opioides.

Resultados

No período de fevereiro a novembro de 2007, foram admitidos no estudo vinte e dois pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade. A idade dos pacientes variou de cinco a 35 anos (idade média de 16,7 anos), sendo 17 (85%) com idade inferior a 20 anos. As características clínicas, tipo de neoplasia, hábito intestinal e uso de medicamentos prévios dos 22 pacientes estudados estão apresentados na tabela 1. A indicação da morfina, em todos os casos, foi para controle de dor intensa ou moderada. Todos os pacientes recebiam dieta por via oral, sem restrições, exceto uma paciente, que necessitava dieta por sonda nasogástrica, por apresentar desnutrição e anorexia (paciente 7). Todos deambulavam, com exceção de um, que necessitava de cadeira de rodas para locomoção (paciente 19). Dos 22 pacientes, 14 (63%) estavam fora de possibilidade de cura e recebiam quimioterapia paliativa. Oito pacientes (37%) permaneciam em tratamento da doença de base.

No momento da admissão no estudo, a duração do uso prévio da morfina (via oral, a cada 4 horas) era de dois a 150 dias (tabela 1, página 26). Entretanto, a maioria dos pacientes recebia morfina há menos de 14 dias (pacientes 2, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 20, 21, 22). Cinco pacientes (1, 3, 16, 18, 19) já recebiam morfina durante 15 a 29 dias e apenas dois pacientes estavam há mais de 30 dias usando morfina para alívio da dor.

Apesar de recomendado o uso profilático de lactulose para os pacientes que recebem morfina, apenas oito (36%) dos 22 pacientes vinham utilizando este medicamento (pacientes 1, 4, 5, 6, 7, 11, 18 e 21). Do total de 22 pacientes, seis apresentavam constipação intestinal, dos quais três já utilizavam lactulose em dose inferior a 1 mL/Kg (pacientes 1, 4 e 18). Os outros três não usavam laxantes (pacientes 2, 3 e 20).

Na admissão ao estudo, a dose da lactulose foi aumentada para 2 mL/Kg/dia para dois pacientes (casos 1 e 4) com constipação que estavam medicados com laxante. Para os pacientes que não utilizavam laxantes foi prescrito lactulose 1 mL/kg/dia. Os

pacientes 18 e 20 receberam bisacodil (10mg/dia), estimulante do peristaltismo, por não tolerarem a lactulose.

Após 72 horas do estudo, todos os pacientes utilizavam laxantes; no entanto, dois dos 22 casos desenvolveram impactação fecal (casos 1 e 18). O paciente 1 não tinha obedecido a prescrição e utilizou lactulose em doses baixas. Ao exame físico, além do fecaloma foi diagnosticada celulite no membro superior, sendo necessária internação para antibioticoterapia. Durante a internação, que durou sete dias, foi realizada a desimpactação fecal com enema de solução glicerínada e lactulose de manutenção, na dose de 2 mL/kg/dia. No segundo caso com fecaloma (paciente 18), a desimpactação por via retal foi feita com solução glicerínada e a manutenção com laxante estimulante de peristaltismo (bisacodil 10 mg/dia).

Na avaliação, realizada após uma semana, constatou-se que 40,9% (9/22) dos pacientes apresentavam constipação intestinal (casos 1, 4, 6, 12, 15, 17, 18, 19, 22). Quatro destes nove pacientes não obedeceram a prescrição e tomaram doses inferiores da lactulose (casos 1, 4, 12 e 15). Dois pacientes, casos 18 e 12, apresentaram fecaloma. O paciente 18 estava em uso de laxante estimulante, mas necessitou realizar desimpactação fecal com solução glicerínada a 10% e foi mantida a prescrição do laxante estimulante de peristaltismo. No paciente 12 foi possível realizar a desimpactação por via oral, com PEG 3350. No segundo dia ocorreu a eliminação de grande quantidade de fezes. O paciente 22, portador de osteossarcoma, foi internado para procedimento cirúrgico (amputação do membro inferior) e iniciou laxante estimulante de peristaltismo (bisacodil 10 mg/dia) porque não conseguia tolerar a lactulose, a qual lhe provocava náuseas.

Para os pacientes com falta de aderência ao tratamento, a dose da lactulose foi mantida em 2 mL/Kg/dia e as recomendações médicas foram reforçadas. Para os outros quatro pacientes que evoluíram com constipação, a dose da lactulose foi aumentada para 2 mL/Kg/dia.

Ao final da primeira semana de acompanhamento, 59,0% (13/22) pacientes em uso da morfina não apresentavam constipação. Destes, 11 utilizavam lactulose, um recebia bisacodil e dois estavam sem laxantes.

Na segunda semana, quatro (pacientes 4, 11, 13 e 16) dos 22 pacientes saíram do estudo, porque o uso da morfina foi suspenso. Sete dos 18 pacientes que permaneceram em acompanhamento apresentavam constipação intestinal (1, 6, 10, 18, 19, 21, 22). O paciente 1 suspendeu, por conta própria, o laxante (estimulante do

peristaltismo). Os pacientes 6 e 10 estavam em uso de lactulose na dose de 1 mL/Kg/dia e os pacientes 18, 19, 21 e 22 recebiam bisacodil. Quatro pacientes apresentaram fecaloma (pacientes 1, 6, 19, 21). A desimpactação foi realizada com PEG 3350 oral (pacientes 6 e 21) e com solução glicerinada via retal (casos 1 e 19). O paciente 21 permaneceu internado, evoluindo com progressão do tumor, instabilidade clínica e óbito. Nos demais, a conduta foi mantida, com reforço na orientação das doses do medicamento.

Na segunda semana, oito (44,5%) dos 18 pacientes recebiam lactulose na dose de 1 a 2 mL/kg/dia e não apresentavam sinais de constipação. Dois (2/18) casos, pacientes 8 e 9, não estavam em uso de laxantes e mantinham o hábito intestinal normal.

Na terceira semana a morfina foi suspensa em cinco casos (pacientes 2, 3, 14, 15 e 22). Dos 12 pacientes que continuaram em acompanhamento, dez permaneceram sem constipação (83%) e dois apresentaram constipação (casos 1 e 19). O paciente 1 evoluiu com sinais de constipação e sem aderência ao tratamento de manutenção com laxantes. Neste caso, iniciamos o tratamento de manutenção com PEG 3350, na dose 0,5 g/Kg/dia, com boa aceitação e resposta favorável nas reavaliações posteriores. O paciente 19 apresentou impactação fecal, que foi resolvida com solução glicerinada por via retal. A constipação intestinal neste caso foi considerada refratária ao tratamento habitual, sendo necessária a substituição do opioide. Com o uso de fentanil transdérmico, o hábito intestinal do paciente regularizou-se.

Ainda na terceira semana do estudo, o paciente 18 apresentou perda da função do esfíncter anal e incontinência fecal, decorrente da evolução da doença de base (neuroblastoma). O paciente foi internado para avaliação e foi suspenso o laxante.

Nos quatro pacientes (pacientes 6, 12, 17, 21) que necessitaram utilizar o PEG 3350 por via oral para desimpactação fecal, a mesma foi efetiva antes do terceiro dia de medicação. Não foram observados efeitos colaterais com o uso das medicações para a desimpactação fecal. Em relação ao laxante oral utilizados na manutenção (lactulose), dois pacientes (20 e 22) apresentaram náuseas sendo realizada a troca da medicação. Na tabela 2 (página 27), apresentamos a evolução dos pacientes estudados em relação ao hábito intestinal e laxantes.

Tabela 1 - Características clínicas, hábito intestinal e medicamentos dos 22 pacientes com câncer na admissão no estudo

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Diagnóstico	Fora de possibilidade de cura	Duração do tratamento com morfina (dias)	Constipação	Laxante	Dose da Lactulose ml/Kg/dia
1	M	23	Sarcoma de partes moles	Sim	30	Sim	Sim	0,5
2	M	8	Neuroblastoma	Sim	7	Sim	Não	
3	M	16	Tumor de SNC	Não	21	Sim	Não	
4	F	9	Osteossarcoma	Sim	7	Sim	Sim	0,75
5	M	35	Osteossarcoma	Sim	90	Não	Sim	0,72
6	F	15	Tumor da família Ewing	Não	2	Não	Sim	0,3
7	F	7	Sarcoma de partes moles	Sim	2	Não	Sim	2,0
8	F	13	Fibromatose hialina	Não	150	Não	Não	
9	F	10	Lipomatose	Não	7	Não	Não	
10	M	16	Osteossarcoma	Sim	4	Não	Não	
11	M	5	Linfoma não-Hodgkin	Não	4	Não	Sim	1,0
12	M	13	Tumor de Wilms	Não	2	Não	Não	
13	M	17	Tumor de SNC	Sim	2	Não	Não	
14	F	14	Osteossarcoma	Não	7	Não	Não	
15	F	18	Tumor da família Ewing	Sim	7	Não	Não	
16	M	31	Osteossarcoma	Sim	15	Não	Não	
17	F	14	Neuroblastoma	Sim	9	Não	Não	
18	M	11	Neuroblastoma	Sim	29	Sim	Sim	0,85
19	M	19	Osteossarcoma	Sim	20	Não	Não	
20	F	20	Sarcoma de partes moles	Sim	3	Sim	Não	
21	F	28	Tumor da família Ewing	Sim	9	Não	Sim	0,5
22	M	26	Osteossarcoma	Não	2	Não	Não	

* M: masculino; F: feminino

Tabela 2 – Evolução dos 22 pacientes acompanhados da admissão até a 3ª semana de seguimento

	Admissão		72 horas		1 semana		2 semana		3 semanas		
	Laxante prévio	Constipação prévia	Conduta	Constipação	Conduta	Constipação	Conduta	Constipação	Conduta	Constipação	Conduta
1	Sim*	Sim	Lactulose 2ml/kg/dia	Sim	Enema de solução glicerinada 10ml/kg Lactulose 2mL/Kg/dia	sim	Internamento Lactulose 2ml/kg/dia	Sim	Internamento Enema de solução glicerinada 10ml/kg Lactulose 2ml/kg/dia	Sim	PEG 3350 0,5g/kg/dia
2	Não	Sim	Lactulose 1ml/kg/dia	Sim	Lactulose 1 mL/Kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lacutulose 2ml/kg/dia		
3	Não	sim	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 2ml/kg/dia		
4	Sim*	Sim	Lactulose 2ml/kg/dia	Sim	Lactulose 2ml/kg/dia	Sim	Lactulose 2ml/kg/dia				
5	Sim	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 2ml/kg/dia	Não	Lactulose 2ml/kg/dia
6	Sim	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Sim	Lactulose 2ml/kg/dia	Sim	PEG 3350 1,5g/kg/dose Lactulose 2ml/kg/dia	Não	lactulose 2ml/kg/dia
7	Sim	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 2ml/kg/dia	Não	Lactulose 2ml/kg/dia	Não	Lactulose 2ml/kg/dia
8	Não	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Sem laxante	Não	Sem laxante	Não	Sem laxante
9	Não	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Sem laxante	Não	Sem laxante
10	Não	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Sim	Lactulose 2ml/kg/dia	Não	Sem laxante
11	Sim	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia				
12	Não	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Sim	PEG 1,5g/kg/dose Lactulose 2ml/kg/dia	Não	Lactulose 2ml/kg/dia	Não	Lactulose 2ml/kg/dia
13	Não	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia				
14	Não	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia		
15	Não	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Sim	Lactulose 2ml/kg/dia	Não	Lactulose 2ml/kg/dia		
16	Não	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia				
17	Não	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Sim	PEG 3350 1,5g/kg/dose lactulose 2ml/kg/dia	Não	Lactulose 2ml/kg/dia	Não	Lactulose 2ml/kg/dia
18	Sim*	Sim	Lactulose 2ml/kg/dia	Sim	Enema de solução glicerinada 10ml/kg Bisacodil 10mg/dia	Sim	Enema de solução glicerinada 10ml/kg Bisacodil 10mg/dia	Sim	Bisacodil 5mg/dia	Não	Perda da função do esfíncter anal e incontinência fecal Sem laxante
19	Não	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Bisacodil 10mg/dia	Sim	Bisacodil 10mg/dia	Sim	Solução glicerinada 10ml/kg bisacodil 10mg/dia	Sim	Enema de solução glicerinada 10ml/kg Troca de morfina por fentanil transdérmico
20	Não	Sim	Bisacodil 10mg/kg	Sim	Bisacodil 10mg/dia	Não	Sem laxante	Não	Sem laxante	Não	Sem laxante
21	Sim	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Bisacodil 10mg/dia	Não	Bisacodil 10mg/dia	Sim	PEG 1,5g/kg/dia Bisacodil 10mg/dia	Não avaliada	(instabilidade clínica, piora e óbito)
22	Não	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Não	Lactulose 1ml/kg/dia	Sim	Bisacodil 10mg/dia	Sim	Lactulose 2ml/kg/dia		

*lactulose < 1ml/kg/dia

Discussão

O diagnóstico e o tratamento da constipação intestinal, nos pacientes com câncer, apresentam particularidades importantes. Nestes casos, vários fatores podem alterar o hábito intestinal, como a aceitação alimentar deficiente, desidratação, dificuldades para deambular, uso de inúmeras medicações, instabilidade clínica e emocional. Entre os medicamentos, a utilização de opioides desempenha papel relevante na constipação¹⁻⁶. Estes aspectos tornam os portadores de câncer um grupo com necessidade de atenção diferenciada. A complexidade da situação clínica que envolve o paciente com câncer dificulta a obtenção de informações para o diagnóstico da causa da constipação bem como para o tratamento efetivo.

O grupo de pacientes deste estudo era heterogêneo, com neoplasias de tipos histológicos variados, diferentes tempos de evolução, medicações concomitantes, doses e duração do tratamento com morfina. A maioria dos pacientes (63%) estava fora de possibilidade de cura e, assim, apresentou grande número de intercorrências durante o período do tratamento da dor, como infecções, progressão do tumor, perda do controle do esfíncter anal e distúrbios de humor. Deve ser ressaltado, conforme também demonstrado por Caran et al.⁷, que o paciente com câncer é dinâmico, seja em relação à doença de base, seja quanto às comorbidades existentes. A constipação intestinal secundária ao uso de morfina não foge a esta regra e, no presente estudo, foi constatada a necessidade de acompanhamento regular e frequente do hábito intestinal.

A ocorrência de constipação intestinal é alta (40-60%), após o início dos opioides, independente do tipo de morfina prescrita, de liberação imediata ou lenta¹⁴. Entretanto, apesar da frequência e da dificuldade do seu tratamento, a constipação secundária à morfina é pouco valorizada pelos profissionais da saúde^{15, 16}. Não encontramos estudos, na literatura nacional, que avaliem de forma sistemática a ocorrência e a efetividade do tratamento da constipação intestinal, em crianças que utilizam opioides. Os estudos com pacientes adultos são úteis¹⁷; contudo, não podem ser simplesmente extrapolados como paradigma, para crianças e adolescentes, que apresentam características físicas, fisiológicas e psicológicas próprias.

Pela escassez de experiências anteriores com este grupo de pacientes, na admissão a este estudo foram utilizados, para o diagnóstico da constipação, os critérios de Roma III¹² para crianças e adolescentes. Por outro lado, durante o período de acompanhamento, o aparecimento de qualquer manifestação que sugira alteração do

hábito intestinal com tendência de constipação, motivou a mudança da conduta na terapêutica preventiva da constipação. O objetivo foi diagnosticar precocemente a constipação, reduzir o desconforto e a formação de fecaloma.

Apesar do protocolo de controle da dor, utilizado no nosso serviço, recomendar a prescrição dos laxantes no início do tratamento com morfina, neste estudo, constatou-se que apenas oito (36,4%) dos 22 pacientes obedeceram a prescrição. Neste contexto, na prática, ocorreu baixa adesão dos pacientes aos laxantes, provavelmente pela disgeusia causada pelo tratamento do câncer e pela necessidade de receber vários outros medicamentos concomitantes. Após o início do estudo, a adesão aos laxantes recomendados foi bastante satisfatória, sendo que na segunda e terceira semanas do estudo detectou-se apenas um caso de não adesão ao uso dos medicamentos. Este resultado reforça a necessidade de protocolos específicos para diagnóstico, acompanhamento e tratamento da constipação intestinal causada pela morfina.

O protocolo terapêutico deste estudo obedeceu as recomendações para o tratamento de crianças com constipação crônica funcional grave de acordo com as condutas habitualmente adotadas no Brasil, concordantes com a diretriz terapêutica norte-americana.

Klepstad et al.¹⁴, demonstraram que o aparecimento de constipação intestinal ocorre entre o 4º e o 8º dia de uso de morfina¹³. Contudo, neste estudo, provavelmente devido à amostra pequena de pacientes, não se observou relação da constipação com o tempo de uso da morfina.

A constipação intestinal secundária ao uso da morfina foi constatada em 9/22 (41% dos pacientes) na primeira semana, 7/18(39%) na segunda semana e 2/12(16%) na terceira semana. Apesar do pequeno número de casos, estes resultados podem ser considerados semelhantes aos da literatura internacional^{18, 19} e são atribuídos, além dos medicamentos, ao fato do estudo ser prospectivo e da atenção específica focalizada na constipação intestinal. Vale lembrar que, de acordo com a literatura, constipação intestinal secundária à morfina acomete de 70% a 80% dos pacientes terminais e é de difícil controle^{7,14, 15, 20}. Este estudo evidenciou que foi possível controlar a constipação da maior parcela dos pacientes. No entanto, a efetividade do programa terapêutico deve ser analisada com cautela, considerando que, por razões éticas, não seria possível constituir um grupo controle. Além do mais, 40% dos pacientes apresentaram constipação, apesar das medidas preventivas, sugerindo a

necessidade de estudos com laxantes que atuem em receptores intestinais específicos, com maior efetividade e poucos efeitos colaterais^{21, 22, 23}.

A desimpactação fecal foi uma etapa difícil no manejo destes pacientes. Durante o estudo, o diagnóstico clínico de fecaloma foi realizado nove vezes. Em três pacientes (casos 1, 18 e 19) esta complicação ocorreu em dois episódios gerando dor e desconforto. A aceitação e eficácia deste procedimento têm importância fundamental na evolução do tratamento de manutenção com laxantes orais. A desimpactação por via retal não deve ser realizada em certas condições clínicas, como leucopenia, plaquetopenia, lesão anal, imunodepressão grave e sem o consentimento prévio do paciente. Nestes casos, a opção é laxante em altas doses, por via oral, utilizado com sucesso em três ocasiões. A efetividade da desimpactação por via oral utilizando PEG 3350 tem sido descrita na literatura²⁴. Em 2006, a Sociedade Americana de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica recomendou o uso de laxantes orais em altas doses para desimpactação fecal, com a ressalva sobre a necessidade de mais estudos na faixa etária pediátrica.

O paciente 19 apresentou constipação intestinal refratária ao tratamento, sendo necessária a troca da morfina pelo fentanil transdérmico, na terceira semana. A substituição de um opioide por outro deve ser considerada, para o controle dos efeitos colaterais refratários ou intoleráveis²⁵. A escolha da droga que substituirá a morfina varia de acordo com a experiência e disponibilidade dos diferentes centros médicos. Os opioides agonistas do receptor μ possuem o mesmo mecanismo de ação; entretanto, apresentam diferenças na farmacodinâmica, na afinidade pelo receptor, o que poderia explicar as diferenças na analgesia e nos efeitos colaterais²⁶.

Não obstante, o uso regular de laxantes osmóticos e estimulantes em doses adequadas proporcionou melhora dos sintomas relacionados à constipação intestinal em 50% dos casos (11/22), o que está de acordo com a literatura^{27, 28}.

Em três semanas de acompanhamento, foi possível avaliar o perfil do hábito intestinal dos pacientes que utilizaram morfina, confirmando a alta frequência da constipação, a dificuldade do seu controle e a necessidade de um protocolo para o diagnóstico, prevenção e tratamento da constipação secundária à morfina. O tratamento profilático precoce com laxantes, orientações e o periódico acompanhamento, provavelmente reduzem as ocorrências da constipação intestinal grave com impactação fecal.

Em conclusão, a constipação intestinal foi frequente nos pacientes que utilizaram morfina, 40%, 38,8% e 16%, respectivamente, na primeira, segunda e terceira semana, apesar do tratamento profilático com laxantes. Entretanto, o protocolo com atenção específica à constipação intestinal pode aumentar a adesão dos pacientes aos laxantes e minimizar as complicações da constipação, como a formação do fecaloma. São necessários estudos controlados, com maior número de casos, para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes, multiprofissionais, que reduzam o sofrimento dos pacientes com câncer que necessitem utilizar a morfina.

Referências bibliográficas


1. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, Naughton M. Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Supp Cancer Care*. 2002; 10: 13-35.
2. Portenoy RK, Lessage P. Management of cancer pain. *Lancet*. 1999; 353: 1695-700.
3. World Health Organization, International Association for the Study of Pain. Cancer pain relief and palliative care in children. Geneva, Switzerland: WHO, 1998; 76p.
4. Schepper HU, Cremonini F, Park MI, Camilleri M. Opioids and the gut: pharmacology and current clinical experience. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16 (Suppl 2): 383-94.
5. Lacy BE. Partnering with gastroenterologist to evaluate patients with chronic constipation. *Medscape General Medicine*. 2005;7: 19-34.
6. Glare P, Walsh D, Sheehan D. The adverse effects of morphine: a prospective survey of common symptoms during repeated dosing for chronic cancer pain. *Am J Hosp Palliat Care*. 2006;23: 229-35.
7. Caran EMM, Dias GG, Seber A, Petrilli AS. Clinical aspects and treatment of pain in children and adolescents with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45: 925-32.
8. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain*. 2003;4: 231-56.
9. Ross GR, Gabra BH, Dewey WL, Akbarali HI. Morphine tolerance in the mouse ileum and colon. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;327: 561-72.
10. Sahinler BE. A review of pediatric pain management in acute and chronic setting. *Pain Pract*. 2002;2:137-50.
11. Baker SS, Liptak GS, Colletti RB, Croffie JM, DiLorenzo C, Ector W, et al. Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43: e1-e13.
12. Rasquin A, DiLorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130: 1527-37.

13. Hyams J, Colletti R, Faure C, Gabriel-Martinez E, Maffei HVL, Morais MB et al. Functional gastrointestinal disorders: working group report of the first world congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2002; 35 (Suppl 2): 110-7.
14. Klepstad P, Kaasa S, Skaugt M, Borchgrevink PC. Pain intensity and side effects during titration of morphine to cancer patients using a fixed schedule dose escalation. *Acta Anaesthesiol Scan.* 2000;44: 656-64.
15. Woelk CJ. The hand that writes the opioid. *Can Fam Physician.* 2007;53: 1015-7.
16. Woolery M, Carroll E, Fenn E, Wieland H, Jarosinski P, Corey B, et al. A constipation assessment scale for use in pediatric oncology. *J Pediatr Onc Nurs.* 2006;23: 65-74.
17. Tamayo AC, Dias-Zulnaga PA. Management of opioid-induced bowel dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2004;12: 613-8.
18. Michail S, Gendy E, Preud'Homme D, Mezoff A. Polyethylene glycol for constipation in children younger than eighteen months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;16:197-9.
19. Woolery M, Bisanz A, Lyons HF, Gaido L, Yenulevich M, Fulton S, et al. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for the prevention and management of constipation in patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs.* 2008;12:317-37.
20. Dronev J, Ross J, Gretton S, Welsh K, Sato H, Riley J. Constipation in cancer patients on morphine. *Support Care Cancer.* 2008;16:453-9.
21. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Müller-Lissner S, Löwenstein O, De Andrés J, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:3503-12.
22. Akkawi R, Eksborg S, Andersson A, Lundeberg S, Bartocci M. Effect of oral naloxone hydrochloride on gastrointestinal transit in premature infants treated with morphine. *Acta Paediatr.* 2009;98:442-7.
23. Webster L, Jansen JP, Peppin J, Lasko B, Irving G, Morlion B, et al. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor (PAM-OR) antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: results from a randomized, double-blind,

- placebo-controlled, dose-finding study in subjects taking opioids for chronic non-cancer pain. *J Pain*. 2008;137: 428-40.
24. Youssef NN, Peters JM, Henderson W, Shultz-Peters S, Lockart DK, Di Lorenzo C. Dose response of PEG 3350 for the treatment of childhood fecal impaction. *J Pediatr*. 2002;141: 410-5.
25. Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, Kulbe C, Kasper M, Grond S, Lehmann KA. Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliat Med*. 2000;14:111-9.
26. Russel RD, Chang KJ. Alternated delta and mu receptor activation: a stratagem for limiting opioid tolerance. *Pain*. 1989; 36;381-9.
27. Fukshansky M, Are M., Burton AW. The role of opioids in cancer pain management. *Pain Pract*. 2005;5:13-51.
28. Associação Brasileira de Cuidados Paliativos (ABCP). Consenso Brasileiro de Constipação Intestinal Induzida por Opioides. *Revista Brasileira de Cuidados Paliativos* 2009;2 (1): 1-34.

3 ANEXOS

ANEXO 1 – Comitê de ética


 Universidade Federal de São Paulo
 Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
 Hospital São Paulo

São Paulo, 6 de outubro de 2006
 CEP 1502/06

Ilmo(a). Sr(a).
 Pesquisador(a) MICHELA CYNTHIA DA ROCHA MARMO
 Co-Investigadores: Mauro B de Moraes (orientador), Eliana Caran
 Disciplina/Departamento: Gastroenterologia Pediátrica/Pediatria da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
 Patrocinador: Recursos Próprios.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

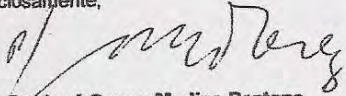
Ref: Projeto de pesquisa intitulado: "Efeito do bisacodil e da lactulose na prevenção e tratamento da constipação e no tempo de trânsito intestinal de crianças com câncer que usam morfina".

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: intervenção terapêutica.
RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: risco médio, desconforto mínimo, sem procedimento invasivo.
OBJETIVOS: Comparar o efeito da lactulose e do bisacodil na prevenção e tratamento da constipação e no tempo de trânsito intestinal em crianças que fazem tratamento oncológico e usam opiáceos.
RESUMO: Serão avaliados 50 pacientes pediátricos submetidos ao uso de opiáceos fortes (morfina) que estão em tratamento oncológico no hospital do GRAACC- UNIFESP. Serão separados em 2 grupos, ambos tratados com morfina, sendo que no primeiro estarão os que irão receber bisacodil e no segundo, os que irão receber lactulose. As medicações serão utilizadas nas doses preconizadas para constipação crônica funcional, por 3 semanas. A resposta terapêutica destes pacientes será avaliada após 1 e 3 semanas, a partir do início do tratamento. Será realizada análise clínica (frequência de evacuações, consistência das fezes, sintomas associados e complicações), e estudo radiológico do tempo de trânsito colônico com uso de marcadores radiopacos. A resposta terapêutica será avaliada através da melhora dos sintomas dos pacientes, de acordo com critérios de sucesso..
FUNDAMENTOS E RACIONAL: Estudo fundamentado, visando avaliar o efeito do bisacodil e da lactulose na prevenção e tratamento da constipação e tempo de trânsito intestinal, de crianças com câncer em uso de morfina. Crianças com câncer frequentemente fazem uso de morfina para alívio da dor, mas que tem como um dos efeitos colaterais, a constipação decorrente da diminuição do peristaltismo, aumento do tônus dos esfíncteres ileocecal e anal e aumento da absorção de líquido e eletrólitos..
MATERIAL E MÉTODO: Descreve os procedimentos, sendo fornecidas outras opções terapêuticas para o tratamento de constipação para aqueles que não apresentem resposta terapêutica.
TCLE: Adequado, de acordo com a resolução 196/96.
DETALHAMENTO FINANCEIRO: sem financiamento externo - R\$ 9612,50.
CRONOGRAMA: 12 meses.
OBJETIVO ACADÊMICO: Mestrado.
ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 1/10/2007 e 25/9/2008.

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

Rua Botucatu, 572 - 1º andar – conj. 14 - CEP 04023-062 - São Paulo / Brasil
 Tel.: (011) 5571-1062 - 5539.7162

ANEXO 2 – Emenda enviada ao comitê de ética



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 7 de novembro de 2007.
CEP 1502/06
CONEP

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) MICHELA CYNTHIA DA ROCHA MARMO
Disciplina/Departamento: Gastroenterologia Pediátrica/Pediatria da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: "Efeito do bisacodil e da lactulose na prevenção e tratamento da constipação e no tempo de trânsito intestinal de crianças com câncer que usam morfina".

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU e APROVOU Emenda ao projeto (versão 1 de 23/out/2007) 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

OBS: Informamos que, de acordo com a carta Circular nº 003-CONEP/CNS de 14 de fevereiro de 2001 não há necessidade do parecer da CONEP para emendas aos protocolos, salvo quando o CEP solicitar. Nos projetos de Grupo I e II, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las à ANVISA junto com o parecer aprobatório do CEP/UNIFESP.

"Ressaltamos que é de essencial importância que seja verificado, antes da divulgação dos processos e/ou resultados obtidos nesta pesquisa, se os mesmos são potencialmente patenteáveis ou passíveis de outras formas de proteção intelectual/industrial. A proteção por meio do depósito de patente, ou de outras formas de proteção da propriedade intelectual, evita a ação indevida de terceiros e confere maior segurança quando da publicação dos resultados da pesquisa."

Rua Botucatu, 572 - 1º andar – conj. 14 - CEP 04023-062 - São Paulo / Brasil
Tel.: (011) 5571-1062 - 5539.7162

Anexo 3 – Termo de consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pedimos sua autorização para a participação do seu filho em uma pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, intitulado:

“Avaliação do hábito intestinal e do tratamento da constipação de pacientes com tumores pediátricos em uso de morfina”

O objetivo desse estudo é avaliar descrever o hábito intestinal antes e durante o uso de morfina nos pacientes do ambulatório de dor do hospital do IOP-GRAACC-Unifesp-EPM. Além disso, avaliar também a resposta ao tratamento da constipação com lactulose nos pacientes com constipação secundária à morfina.

A lactulose é fornecida aos pacientes que fazem ou iniciarão o uso de opiáceo (morfina) nas doses habitualmente prescritas. Os pacientes em tratamento serão avaliados durante 3 semanas de uso deste laxante quanto à eficácia do tratamento. Caso, neste período, não ocorra resposta clínica satisfatória serão fornecidas outras opções para o tratamento da constipação. Ainda durante este tratamento, o paciente realizará o estudo radiológico de tempo de trânsito intestinal através de marcadores radiopacos, necessitando apenas uma radiografia simples de abdome após a ingestão dos mencionados marcadores, no início e terceira semana de tratamento com os laxantes.

Como pretendemos prevenir e tratar a constipação durante o uso de morfina, é esperada que a constipação não ocorra ou que apresente menor gravidade.

Em qualquer etapa desta pesquisa, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa – Dra. Michela Marmo, Dra. Eliana Caran e Dr. Mauro B. Morais - para esclarecimento de eventuais dúvidas. Estes podem ser encontrados na Rua Botucatu, nº 598 – Departamento de Pediatria – ou pelo telefone: 5549-6124. Caso o senhor (a) tenha alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa localizado na Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14 – ou pelo telefone 5571-1062.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com os outros pacientes e identidade destes não será divulgada. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e saída do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Também é garantido o direito de atualizações sobre os resultados parciais da pesquisa.

Não haverá custos para o paciente, também não haverá compensação financeira relacionada à participação do seu filho. Caso algum dano pessoal ocorra relacionado, comprovadamente, diretamente causado pelos procedimentos deste estudo, o participante terá direito a tratamento médico nesta Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. Os dados serão analisados e divulgados de forma que o sigilo sobre o nome de seu filho será preservado e serão utilizados somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. Eu discuti com a pesquisadora Michela Marmo e Eliana Caran sobre minha decisão na participação de meu filho (a). Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos que serão realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a participação de meu filho (a) é isenta de despesas e que ele (a) terá garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente que meu filho (a) participe neste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo, ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Assinatura do pai/mãe ou representante legal

data ___/___/___

Assinatura da testemunha

data ___/___/___

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste pai/mãe ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do pesquisador

data ___/___/___

Anexo 4

FICHA DE ATENDIMENTO

Data ___/___/___

Nome: _____

DN ___/___/___

idade _____

RG _____

Informante _____

Diagnóstico e tempo _____**Medicação em uso (nome, dose, tempo)****Observações** _____**ANTECEDENTES****1. hábito intestinal**

____ anos ____ meses

mês/ dia / semana

idade de início

consistência
sabe

mole

dura

pastosa

líquida

não

cor _____

esforço

sim

não

soiling

sim

não

dor para evacuar

sim

não

sangramento

sim

não

forma/diâmetro

finas

médias

grossas

amorfás

cíbalos

não sabe

rachaduras

seixos

dificuldade

sim

não

dor abdominal

sim

não

treinamento de tolete

sim

não

 fissuras abscessos

sintomas associados _____

2. **distensão abdominal** sim não não sabe

3. **peso** _____ **Estatura** _____

4. **Dieta** pastosa sólida líquida VO

sonda ou gastrostomia

Tempo de Trânsito com marcadores:

1 semana _____

3 semanas _____

Medicação

Lactulose

Bisacodil

1ª avaliação – 1 semana _____

5. **hábito intestinal** _____ mês/ dia / semana idade de início
_____ anos _____ meses

consistência mole dura pastosa líquida não
sabe
cor _____

esforço sim não

soiling sim não

dor para evacuar sim não

sangramento sim não

forma/diâmetro finas médias grossas amorfas

cíbalos não sabe rachaduras seixos

dificuldade sim não

dor abdominal sim não

treinamento de tolete sim não

fissuras abscessos

sintomas associados _____

intercorrências _____

Exame Físico

2ª avaliação – 3

semanas _____

6. hábito intestinal mês/ dia / semana idade de início
 ____anos ____meses

consistência mole dura pastosa líquida não
 sabe
 cor _____

esforço sim não

soiling sim não

dor para evacuar sim não

sangramento sim não
 forma/diâmetro finas médias grossas amorfas

cíbalos não sabe rachaduras seixos

dificuldade sim não

dor abdominal sim não

treinamento de tolete sim não

fissuras abscessos

sintomas associados _____

Efeitos colaterais: dor abdominal náuseas diarreia

Outros

Medicação (opióide) – nome, dose , tempo de uso

Intercorrências _____

Exame físico

3.Anexos

3.anexos

