

Avaliação do hábito intestinal em pacientes com câncer que utilizam morfina para o controle da dor*

Evaluation of intestinal habits of cancer patients under morphine for pain control

Michela Cynthia da Rocha Marmo¹, Eliana Maria Monteiro Caran², Fabiola Castelo Branco Puty³, Mauro Batista de Morais⁴

*Recebido da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Departamento de Pediatria - Instituto de Oncologia Pediátrica. São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Há poucos dados na literatura sobre constipação intestinal secundária ao uso de morfina em pacientes com câncer. O objetivo deste estudo foi avaliar o hábito intestinal de pacientes com câncer em uso de morfina.

MÉTODO: Estudo prospectivo, não aleatório, realizado no período de fevereiro a novembro de 2007. Todos os pacientes tinham câncer, idade superior a quatro anos e utilizavam morfina para o controle da dor. Após 24h do início da morfina os pacientes receberam laxantes. A avaliação do hábito intestinal foi realizada através de um questionário estruturado. Quando necessário, foi realizado desimpactação das fezes por via retal ou oral.

RESULTADOS: Foram admitidos 22 pacientes com câncer e idade entre cinco e 35 anos (média 16,7 anos), dos quais 63,6% estavam em cuidados paliativos. Na

primeira semana de uso morfina e lactulona, 40,9% dos pacientes ficaram constipados. Na segunda e terceira semanas, a constipação ocorreu em 38,8% e 16,6%, respectivamente. Com o tratamento adotado foi possível controlar o quadro de constipação em 50% dos casos.

CONCLUSÃO: A constipação intestinal foi frequente; entretanto, a atenção específica ao hábito intestinal destes pacientes aumentou a adesão aos laxantes e reduziu a formação do fecaloma.

Descritores: Constipação intestinal, Dor, Morfina, Neoplasia.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: There are few data in the literature on intestinal constipation secondary to morphine in cancer patients. This study aimed at evaluating intestinal habits of cancer patients under morphine.

METHOD: This is a prospective non-randomized study carried out from February to November 2007. All patients had cancer, over 4 years of age and were under morphine for pain control. Patients received laxatives 24 hours after starting with morphine. Intestinal habits were evaluated through a structured questionnaire. When needed, feces were rectally or orally desimpacted.

RESULTS: Twenty-two cancer patients aged between 5 and 35 years (mean 16.7 years) were admitted, of whom 63.6% were under palliative care. During the first week under morphine and lactulose, 40.9% of patients were constipated. In the second and third weeks, constipation was present in 38.8% and 16.6% of patients, respectively. Treatment was able to control constipation in 50% of cases.

CONCLUSION: Constipation was frequent however the specific attention to their intestinal habits has increased adherence to laxatives and has decreased the formation of fecal impaction.

1. Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM); Chefe do Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Recife, PE, Brasil.

2. Professora Adjunta do Setor de Oncologia Pediátrica da Disciplina de Especialidades do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). São Paulo, SP, Brasil.

3. Mestranda da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM); Médica Oncologista do Grupo de Oncologia Pediátrica. São Paulo, SP, Brasil.

4. Professor Associado Livre Docente da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Prof^a. Dra. Eliana M.M. Caran

Rua Botucatu, 743 – Vila Clementino

04023-062 – São Paulo, SP.

Fone: (11) 5080-8400 - Fax: (11) 5080-8480

E-mail: iopepm@graacc.org.br

Keywords: Intestinal constipation, Pain, Morphine, Neoplasia.

INTRODUÇÃO

A dor é uma manifestação frequente no paciente oncológico, sendo considerado o sintoma mais prevalente e incapacitante nessa população, especialmente no caso de metástases ou recidivas^{1,2}. A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza o uso de morfina para tratamento da dor moderada a intensa no paciente com câncer³. Entretanto, o tratamento com morfina, apesar de eficaz, é frequentemente associado a efeitos colaterais, como constipação intestinal^{4,5}. Há poucos dados na literatura sobre constipação intestinal secundária ao uso de morfina na população oncológica pediátrica, mais comumente estudado em adultos⁶. No entanto, ao estudar os efeitos adversos da morfina em 122 crianças brasileiras com câncer⁷, os autores observaram que 72,9% dos casos apresentaram constipação intestinal. Apesar de ser uma manifestação relativamente comum em pacientes que utilizam opioides, ela é agravada por vários outros fatores como desnutrição, desidratação, uso concomitante de outros medicamentos, fatores esses presentes especialmente nos pacientes oncológicos metastáticos e em fase de cuidados paliativos⁸.

A obstipação intestinal apresenta-se como um desafio na prática oncológica, pois é frequentemente negligenciada pelos profissionais de saúde e cuidadores, embora esteja associada a uma série de outros sintomas, como desconforto, dor abdominal, náusea, vômitos, impaction fecal com ou sem lesão traumática anal^{4,5}, que invariavelmente impactam na saúde global e qualidade de vida do paciente oncológico, além de aumentar o uso de outros medicamentos para alívio ou tratamento sintomático dos sintomas e complicações, e os custos relacionados a essas intervenções.

Considerando a relevância do assunto e que a experiência no tratamento da constipação intestinal induzida por opioides em crianças é escassa foi realizado este estudo, cujo objetivo foi avaliar o hábito intestinal de pacientes com câncer em uso de morfina.

MÉTODO

Estudo de *coorte* prospectivo, não aleatório, com braço único, realizado no período de fevereiro a novembro de 2007 em pacientes oncológicos acompanhados no ambulatório de dor do Instituto de Oncologia Pediátrica (IOP) da Universidade Federal de São Paulo-SP. Foram elegíveis para o estudo pacientes com câncer, e em uso

de morfina há pelo menos uma semana, indicada para controle da dor relacionada à neoplasia de base, com idade mínima de quatro anos. Proibiu-se a inclusão de pacientes com instabilidade clínica. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCL) foi obtido de todos os pacientes/responsáveis.

O hábito intestinal dos pacientes incluídos no estudo foi avaliado antes da admissão no estudo, 72h após a admissão e posteriormente, nas semanas 1, 2 e 3, dependendo do tempo que permaneciam em uso do analgésico.

Segundo critérios da literatura, considerou-se constipação intestinal: eliminação de fezes duras, na forma de cíbalos, seixos, cilíndricas com rachaduras; ou presença de dificuldades, dores para evacuar; ou diminuição do número de evacuação por semana (< 3 vezes) ou eliminação de fezes volumosas que entopem o vaso sanitário; ou evidências clínicas de impaction fecal.

As indicações do uso e retirada de morfina, doses iniciais e ajustes de doses, foram estabelecidos de acordo com protocolo de tratamento de dor utilizado na rotina do IOP. A dose inicial da morfina foi de 0,3 mg/kg/dose, a cada 4 horas, administrado por via oral.

Após 24h do início da morfina, os pacientes iniciaram 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, divididas em duas doses. Nos pacientes que apresentavam constipação antes do início da morfina foi utilizado o dobro da dose de lactulose, ou seja, 2 mL/kg/dia, até o máximo de 60 mL por dia.

A presença de fecaloma foi sistematicamente investigada através do exame físico ou, quando necessário, de radiografia simples de abdômen. O tratamento do fecaloma com desimpaction das fezes foi realizado por via oral com polietilenoglicol 3350 (PEG 3350, Muvinalx[®]), 1,5 g/kg/dia durante três dias (dose máxima de 100 g/dia), ou por via retal utilizando solução glicerina a 10% (10 mL/kg/dia). A desimpaction por via retal foi indicada na impossibilidade da utilização da via oral, devido a dieta suspensa ou não tolerância do PEG 3350 por via oral. Para a realização da desimpaction por via retal os pacientes deveriam apresentar contagem de plaquetas acima de 50.000/ μ L e mais de 500 granulócitos/ μ L.

Os desfechos de eficácia da intervenção com laxante foram: 1) ocorrência de evacuação no mínimo a cada dois dias, sem dor ou dificuldade para evacuar e 2) ausência de impaction fecal, durante período do uso de morfina. As análises de eficácia foram realizadas semanalmente, de acordo com tempo de permanência do paciente no estudo. Para aqueles pacientes com resposta terapêutica não satisfatória foram oferecidas opções terapêuticas de

tratamento como associações de outros laxantes ou substituição da morfina por outros opioides.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) sob o número 1502/2006.

RESULTADOS

No período do estudo foram incluídos 22 pacientes que utilizavam morfina e preencheram os critérios de elegibilidade. A idade média dos pacientes foi de 16,7 anos (de 5 a 35 anos), sendo 54% do sexo masculino. Dos pacientes avaliados, 63,6% (14/22) estavam fora de possibilidades de cura e recebiam quimioterapia paliativa (Tabela 1).

Na admissão, 27,2% dos pacientes apresentavam constipação intestinal, sendo recomendado o uso de lactulose (1 mL/kg/dia) para todos os casos. Dois pacientes necessitaram de bisacodil por intolerância a lactose. Após 72h do estudo, todos os pacientes utilizavam laxantes; no entanto, dois dos 22 casos desenvolveram fecaloma sendo realizada a desimpactação por via retal com solução glicerinada e a manutenção com laxante bisacodil (10 mg/dia), estimulante de peristaltismo.

Na primeira semana do estudo, 40,9% dos pacientes apresentavam constipação intestinal, sendo dois com fecaloma. Quatro destes nove pacientes não obedeceram à prescrição e tomaram doses inferiores da lactulose. Para os pacientes com falta de adesão ao tratamento, a dose da lactulose foi mantida e as recomendações médicas reforçadas. Para os outros quatro pacientes que evoluíram com constipação, a dose da lactulose foi aumentada para 2 mL/kg/dia.

Na segunda semana, quatro dos 22 pacientes saíram do estudo, pois o uso da morfina foi suspenso. Sete dos 18 pacientes (38,8%) que permaneceram em acompanhamento apresentavam constipação intestinal, sendo que quatro pacientes apresentaram fecaloma. A desimpactação foi realizada com PEG 3350 por via oral em dois casos e com solução glicerinada por via retal em outros dois pacientes, sendo que um desses evoluiu a óbito devido a progressão da doença de base.

Na terceira semana, a morfina foi suspensa em seis casos, dos 12 pacientes que continuaram em acompanhamento, 83% permaneceram sem constipação e 16,6% com sinais de constipação. Um dos pacientes refratários foi identificado como sem adesão ao tratamento com lactulona, sendo iniciada manutenção com PEG 3350 (0,5 g/kg/dia), com boa aceitação e resposta favorável nas reavaliações posteriores. O segundo paciente apresentou impactação fecal, que foi resolvida com solução

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes.

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Diagnóstico	Fora de Possibilidade de Cura
1.	M	23	Sarcoma de partes moles	Sim
2.	M	8	Neuroblastoma	Sim
3.	M	16	Tumor de SNC	Não
4.	F	9	Osteossarcoma	Sim
5.	M	35	Osteossarcoma	Sim
6.	F	15	Tumor de Ewing	Não
7.	F	7	Sarcoma de partes moles	Sim
8.	F	13	Sarcoma de partes moles	Não
9.	F	10	Sarcomas de partes moles	Não
10.	M	16	Osteossarcoma	Sim
11.	M	5	Linfoma não-Hodgkin	Não
12.	M	13	Tumor de Wilms	Não
13.	M	17	Tumor de SNC	Sim
14.	F	14	Osteossarcoma	Não
15.	F	18	Tumor de Ewing	Sim
16.	M	31	Osteossarcoma	Sim
17.	F	14	Neuroblastoma	Sim
18.	M	11	Neuroblastoma	Sim
19.	F	10	Sarcomas de partes moles	Não
20.	M	16	Osteossarcoma	Sim
21.	M	5	Linfoma não-Hodgkin	Não
22.	M	13	Tumor de Wilms	Não

SNC = sistema nervoso central; M = masculino; F = feminino

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. Na terceira semana houve um óbito devido progressão da doença de base.

Durante o período de estudo, nove episódios de fecaloma foram diagnosticados. Em quatro pacientes que utilizaram o PEG 3350 por via oral para desimpactação das fezes a resposta foi satisfatória, antes do terceiro dia de medicação e não foram observados efeitos colaterais. Em relação ao laxante oral utilizado na manutenção com lactulose, dois pacientes apresentaram náuseas sendo realizada a troca da medicação. A tabela 2 apresenta o hábito intestinal e a formação de fecaloma.

estado clínico do paciente oncológico é dinâmico tanto em relação à doença de base, quanto às comorbidades existentes⁷. 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% a 60%) após o início dos opioides, independente do tipo de morfina prescrita, de liberação imediata ou lenta¹². Entretanto, apesar da frequência e da dificuldade do seu tratamento, a constipação secundária à morfina é pouco valorizada pelos profissionais da saúde^{13,14}. Não foram encontrados 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

Tabela 2 – Frequência de constipação intestinal e formação de fecaloma (n = 22).

	72 horas	Primeira Semana	Segunda Semana	Terceira Semana
Constipação intestinal	6/22 (27%)	9/22 (41%)	7/18 (38,8%)	2/12 (16%)
Formação de fecaloma	2/22 (9%)	2/22 (9%)	4/18 (22,2%)	1/12 (8,3%)
Desimpactação das fezes	2 via retal	2 via oral	2 via retal 2 via oral	1 via retal

DISCUSSÃO

O diagnóstico e o tratamento da constipação intestinal, nos pacientes com câncer, têm 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 constipação⁸⁻¹⁰. Estes aspectos tornam os portadores de câncer, um grupo com necessidade de atenção diferenciada e qualquer sinal ou sintoma de constipação deve ser considerado^{11,12}. A complexidade da situação clínica que envolve o paciente com câncer, dificulta a obtenção de informações para o diagnóstico da causa da alteração do hábito intestinal bem como do 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 (63,6%) estava fora de possibilidade de cura e, assim, apresentou grande número de intercorrências durante o período de avaliação do hábito intestinal como infecções, progressão do tumor, perda do controle do esfíncter anal. Deve ser ressaltado que o

são úteis¹⁵, contudo, não podem ser simplesmente extrapoladas como paradigma para crianças e adolescentes que apresentam características físicas, fisiológicas e psicológicas próprias.

Apesar do protocolo de controle da dor, utilizado no presente estudo, recomendar a prescrição dos laxantes no início do tratamento com morfina, constatou-se que apenas 36,4% dos pacientes obedeceram à prescrição. 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 deste 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 da atenção direcionada dos profissionais da saúde, para diagnóstico, acompanhamento e tratamento da constipação intestinal causada pela morfina.

O tratamento medicamentoso utilizado neste estudo (laxantes e desimpactação fecal) obedeceu às recomendações para o tratamento de crianças com constipação crônica funcional grave de acordo com as condutas habi-

tualmente adotadas no Brasil que são concordantes com a diretriz terapêutica norte-americana¹⁶.

Estudos demonstraram que o aparecimento de constipação intestinal ocorre entre o 4º e o 8º dia de uso de morfina¹². Contudo, no presente estudo, provavelmente devido à amostra pequena de pacientes, não observou relação da constipação com o tempo de uso da morfina. A constipação intestinal secundária ao uso da morfina foi constatada em 40,9% pacientes na primeira semana, 38,8% na segunda semana e 16,6% na terceira semana. Apesar do pequeno número de pacientes, estes resultados podem ser considerados semelhantes aos da literatura internacional^{17,18} 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^{7,13,14,19}. 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 colaterais²⁰⁻²².

Durante o estudo, o diagnóstico clínico de fecaloma foi realizado nove vezes e a desimpactação fecal foi uma etapa difícil no manuseio dos pacientes estudados, gerando dor e desconforto. A eliminação das fezes impactadas foi realizada através de medicação por via retal ou com laxantes em altas doses por via oral. A aceitação e a 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, que neste estudo, foi utilizado com sucesso em três ocasiões. A efetividade da desimpactação por via oral utilizando PEG 3350 tem sido descrita na literatura²³. 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 da necessidade de mais estudos na faixa etária pediátrica. Em um dos pacientes avaliados a constipação intestinal foi 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 intoleráveis²⁴. A escolha do fármaco 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 colaterais²⁵. Não obstante, o uso regular de laxantes osmóticos e estimulantes em doses adequadas proporcionou melhora dos sintomas relacionados à constipação intestinal em 50% dos pacientes o que está de acordo com a literatura^{26,27}. Em três semanas de acompanhamento foi possível avaliar o perfil do hábito intestinal dos pacientes que utilizaram morfina confirmando a alta frequência da constipação, dificuldade do seu controle e a necessidade de um protocolo multidisciplinar organizado 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. 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.

CONCLUSÃO

A constipação intestinal foi frequente nos pacientes que utilizaram morfina, entretanto, o protocolo com atenção específica à constipação intestinal aumentou a adesão dos pacientes aos laxantes e consequentemente reduziu a probabilidade de formação do fecaloma.

REFERÊNCIAS

1. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, et al. Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Support Care Cancer*. 2002;10(1):13-35.
2. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet*. 1999;353(9165):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. p. 76.
4. De Schepper HU, Cremonini F, Park MI, et al. Opioids and the gut: pharmacology and current clinical experience. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16(4):383-94.

5. Lacy BE, Brunton SA. Partnering with gastroenterologists to evaluate patients with chronic constipation. *Med Gen Med*. 2005;7(2):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(3):229-35.
7. Monteiro Caran EM, Dias GG, Seber A, et al. Clinical aspects and treatment of pain in children and adolescents with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(7):925-32.
8. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic non-cancer pain: a systematic review. *J Pain*. 2003;4(5):231-56.
9. Ross GR, Gabra BH, Dewey WL, et al. Morphine tolerance in the mouse ileum and colon. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;327(2):561-72.
10. Sahinler BE. A review of pediatric pain management in acute and chronic setting. *Pain Pract*. 2002;2(2):137-50.
11. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, A et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527-37.
12. Klepstad P, Kaasa S, Skaug M, et al. Pain intensity and side effects during titration of morphine to cancer patients using a fixed schedule dose escalation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44(6):656-64.
13. Woelk CJ. The hand that writes the opioid. *Can Fam Physician*. 2007;53(6):1015-7.
14. Woolery M, Carroll E, Fenn E, et al. A constipation assessment scale for use in pediatric oncology. *J Pediatr Onc Nurs*. 2006;23(2):65-74.
15. Tamayo AC, Diaz-Zuluaga PA. Management of opioid-induced bowel dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2004;12(9):613-8.
- 16 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.
17. Michail S, Gendy E, Preud'Homme D, et al. Polyethylene glycol for constipation in children younger than eighteen months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(2):197-9.
18. Woolery M, Bisanz A, Lyons HF, 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(2):317-37.
19. Droney J, Ross J, Gretton S, et al. Constipation in cancer patients on morphine. *Support Care Cancer*. 2008;16(5):453-9.
20. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, 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(12):3503-12.
21. Akkawi R, Eksborg S, Andersson A, et al. Effect of oral naloxone hydrochloride on gastrointestinal transit in premature infants treated with morphine. *Acta Paediatr*. 2009;98(3):442-7.
22. Webster L, Jansen JP, Peppin J, 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(2):428-40.
23. Youssef NN, Peters JM, Henderson W, et al. Dose response of PEG 3350 for the treatment of childhood fecal impaction. *J Pediatr*. 2002;141(3):410-4.
24. Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, et al. Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliat Med*. 2000;14(2):111-9.
25. Russell RD, Chang KJ. Alternated delta and mu receptor activation: a stratagem for limiting opioid tolerance. *Pain*. 1989;36(3):381-9.
26. Fukshansky M, Are M, Burton AW. The role of opioids in cancer pain management. *Pain Pract*. 2005;5(1):13-54.
27. Associação Brasileira de Cuidados Paliativos (ABCP). Consenso Brasileiro de Constipação Intestinal Induzida por Opioides. *Rev Bras Cuid Paliat*. 2009;2(1):1-34.

Apresentado em 11 de abril de 2012.

Aceito para publicação em 26 de agosto de 2012.