

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

GESTÃO DA OBSTIPAÇÃO NO DOENTE EM CUIDADOS PALIATIVOS

Ana Filipa Martins Silva

M

2019



Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina submetida ao Instituto
Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

-Artigo de revisão bibliográfica

Título: GESTÃO DA OBSTIPAÇÃO NO DOENTE EM CUIDADOS PALIATIVOS

Autora: Ana Filipa Martins Silva

Endereço eletrónico: anafilipamsilva@live.com.pt

Orientadora: Prof. Dr^a Elga René Freire (Médica Especialista em Medicina Interna;
Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna; Coordenadora do Grupo
IHSCP do CHUP.

Endereço eletrónico: elgafreire@sapo.pt

Co-orientadora: Doutora Carla Margarida Coelho Marques Abrantes Teixeira
Claro de Fonseca (Médica Especialista em Anestesiologia e Medicina Intensiva;
Assistente Hospitalar Graduada de Anestesiologia e Medicina Intensiva)

Endereço eletrónico: carlatx@gmail.com

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade
do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Maio 2019

A Aluna:

Ana Filipa Martins Silva

(Ana Filipa Martins Silva)

A Orientadora:

Elga René Freire

(Elga René Freire)

A Co-Orientadora:

Carla Margarida Teixeira

(Carla Margarida Coelho Marques Abrantes Teixeira Claro de Fonseca)

Porto, Maio de 2019

Quanto Faças, Supremamente Faze

Quanto faças, supremamente faze.
Mais vale, se a memória é quanto temos,
Lembrar muito que pouco.
E se o muito no pouco te é possível,
Mais ampla liberdade de lembrança
Te tornará teu dono.

Ricardo Reis, in "Odes"
Heterónimo de Fernando Pessoa

AGRADECIMENTO

À minha orientadora, Doutora Elga Freire e à minha co-orientadora, Doutora Carla Teixeira, pela disponibilidade, dedicação e auxílio prestado na elaboração desta dissertação.

Aos meus pais, irmã e amigos, que com carinho, paciência e muita dedicação me ajudaram neste percurso académico.

RESUMO

Introdução

A obstipação encontra-se frequentemente presente no doente em cuidados paliativos. Esta é, frequentemente, subdiagnosticada e tratada de maneira inadequada, levando a uma diminuição da qualidade de vida. O doente em cuidados paliativos, sendo um doente complexo, compreende em si mesmo uma grande variabilidade de características, o que pressupõe uma análise individual da abordagem a seguir. Frequentemente, estes doentes encontram-se sob prescrição com opióides no intuito de controlo da dor ou dispneia. No entanto, face à morbidade imposta pela presença da obstipação, não raras as vezes, o doente prefere uma menor ou até mesmo ausência de analgesia de maneira a poder controlar este sintoma.

Objetivo

A presente revisão de literatura tem como objetivo realizar uma atualização no conhecimento científico sobre a gestão da obstipação no doente em cuidados paliativos através da consolidação e confirmação de indicações já estabelecidas na literatura especializada, bem como a pesquisa de possíveis novas abordagens.

Metodologia

Foi efetuada uma pesquisa (Março 2009-Março 2019) na *Medline* com o motor de busca *Pubmed* e na Elsevier com o motor de busca *Science Direct*. Foram considerados apenas artigos originais ou *case reports*. As palavras de pesquisa usadas foram uma combinação dos termos *opioid*, *constipation* e *palliative care*. Foram incluídos artigos na língua inglesa e portuguesa.

Desenvolvimento

A obstipação em doentes em cuidados paliativos tem uma etiologia multifatorial, devendo ser prevenida e reconhecida atempadamente de maneira a diminuir o impacto na qualidade de vida. É importante reconhecer a obstipação induzida por opióides já que esta implica uma abordagem distinta na sua gestão. O uso de laxantes, antagonistas periféricos de recetores opióides μ e de oxicodona/naloxona são algumas das armas terapêuticas disponíveis. No entanto, esta abordagem deve ser sistematizada e sequencial, de maneira a permitir uma maior eficácia. Impõe-se que medidas como a co-prescrição de um laxante aquando da prescrição de um opióide seja universalmente realizada. Outras medidas, que visem a prevenção da obstipação, como o reconhecimento de fatores de risco presentes devem ser encorajadas.

Conclusão

Apesar de existirem recomendações que permitem orientar a obstipação num doente oncológico com maestria, o doente oncológico representa uma pequena fatia daquele que é o mundo do doente em cuidados paliativos, não se podendo por isso aplicar sem critério essas mesmas orientações. Existe assim a necessidade de estudos em larga escala e com desenho adequado que permitam responder a estas questões levantadas.

Palavras Chave: Opióide, Obstipação, Cuidados Paliativos

Abstract

Introduction

Constipation is often present in patients needing palliative care. It is frequently underdiagnosed and inadequately treated, which leads to a decrease in the quality of life of the patient in question. The patient needing palliative care, being a patient with particular traits, comprises in itself a great variability of characteristics, which presupposes an individual analysis of the correct approach to follow. On a regular basis, these patients are under prescription of opioids in order to control their pain or dyspnoea. However, in view of the morbidity imposed by the presence of this symptom, not infrequently, the patient prefers a minor or even absence of analgesia in order to control constipation

Objective

The objective of the present literature review is to complete an update on the management of constipation in patients needing palliative care through the confirmation of indications already established in specialized literature as well as the research of possible new applications for this sintomatology.

Methodology

A research was carried (March 2009 - March 2019) using *Medline* with the *Pubmed* search engine and *Elsevier* with the *ScienceDirect* search engine. Only original articles or case reports were considered. The search words used were a combination of *opioid, constipation and palliative care*. Articles in English and Portuguese were included.

Discussion

Constipation in patients needing palliative care has, in a common way, a multifactorial etiology and should be prevented and recognized in a timely manner in order to reduce its impact on the quality of life of the patient. It is important to recognize opioid-induced constipation, since it implies an approach in its management that is distinct from the others etiologies. The use of laxatives, peripherally-acting mu-opioid receptor antagonists and oxycodone/naloxone are some of the therapeutic weapons available to act in this condition. However, this approach must be systematized and sequenced in order to allow for greater effectiveness. Measures such as the co-prescription of a laxative when prescribing an opiate should be universally performed. Other measures aimed at preventing constipation, such as the recognition of present risk factors, should be encouraged.

Conclusion

Although there are guidelines that guide obstipation in a cancer patient with mastery, the oncologic patient corresponds to a small part of the world of the patient needing palliative care, so it is not possible to apply these same guidelines without criterion to any patient. There is thus a need for large-scale, well-designed studies to respond to these raised issues.

Keywords: Opioid, Constipation, Palliative Care

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT- 5-hidroxitriptamina

OIO- Obstipação induzida por opióides

PAMORA- Peripherally-Acting Mu-Opioid Receptor Antagonists

Índice

Conteúdo

INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	6
METODOLOGIA.....	6
DESENVOLVIMENTO.....	7
Fatores de risco para a obstipação no doente em cuidados paliativos	7
Tratamento inadequado	9
Tipos de obstipação no doente em cuidados paliativos	10
Laxantes.....	11
Supositórios e enemas	12
Obstipação induzida por opióides.....	13
Custos financeiros inerentes à gestão da obstipação.....	15
CONCLUSÃO	16
BIBLIOGRAFIA.....	18

Tabela I- Laxantes e respectivas indicações

Tipo de laxante	Indicações
Laxantes usados em casos de doença avançada	
Laxantes osmóticos	<p>-PEG (Macrogol) (sem perdas relevantes de sódio ou potássio)</p> <p>-Lactulose (não absorvida pelo intestino delgado; apresenta latência de 2 a 3 dias antes do início do efeito)</p> <p>- Sais de magnésio e de sulfato (doses excessivas podem levar a hipermagneseemia; deve ser usado com precaução em casos de insuficiência renal)</p>
Laxantes estimulantes	<p>-Compostos vegetais antranóides (Efeito secretor e motor no cólon; recomenda-se a toma à noite para que surta efeito na manhã seguinte; grande variação na eficácia clínica; o seu efeito estimulante pode ser demasiado grande para doentes francamente debilitados)</p> <p>-Compostos fenólicos (o bisacodilo e o picossulfato de sódio funcionam de forma similar aos laxantes de antronóides; está recomendado o seu uso a curto-prazo em situações refratárias)</p>
Laxantes não recomendados em caso de doença avançada	
Laxantes expansores de volume	<p>-Metilcelulose, Farelo de trigo (Requer volume adequado de fluidos; não estão recomendados em caso de obstipação induzida por opióides)</p>
Parafina Líquida	<p>-Óleo mineral que lubrifica as fezes; menos eficaz do que o PEG (macrogol)</p>

Lista de figuras

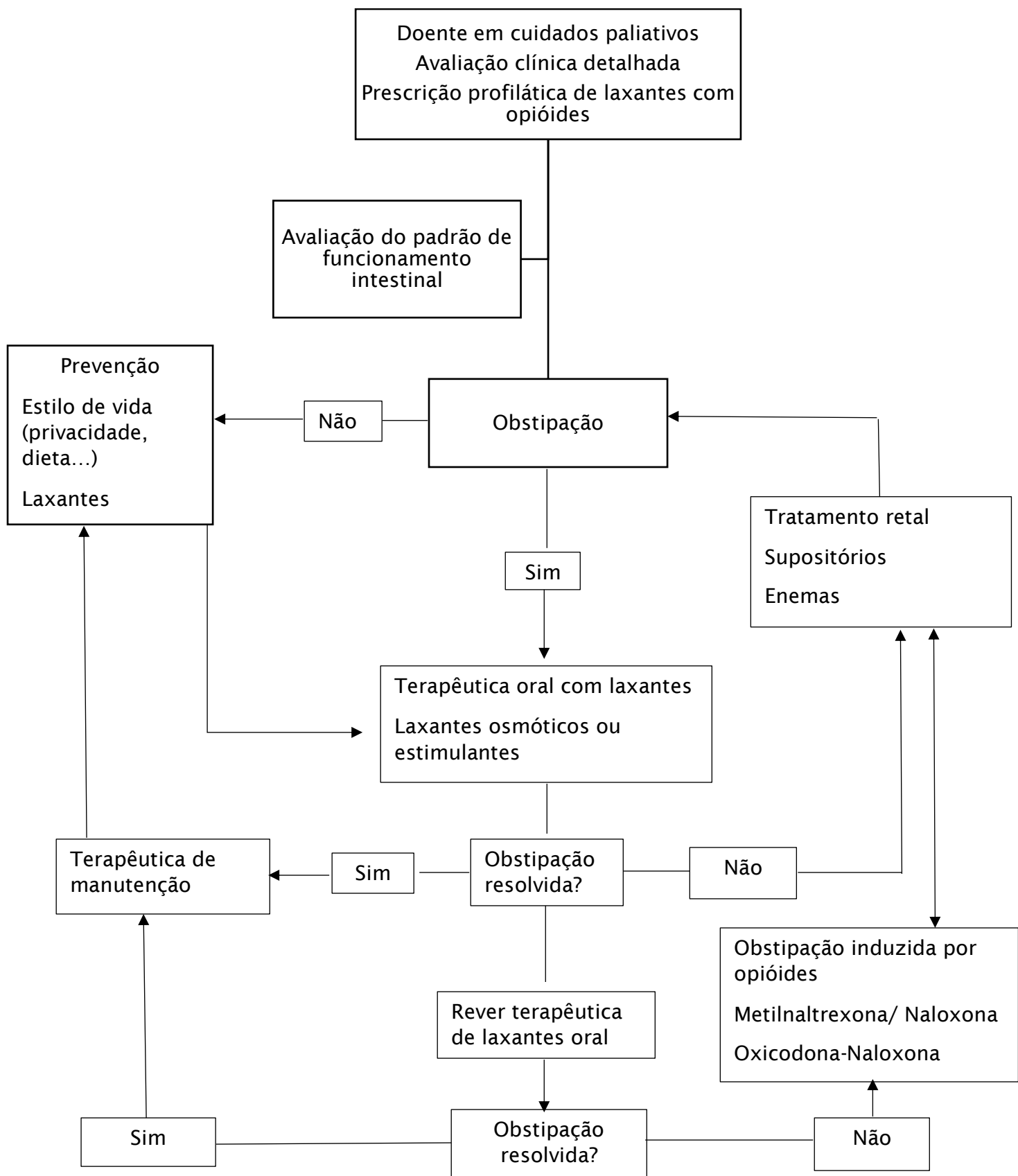


Figura 1- Gestão da obstipação

INTRODUÇÃO

A obstipação é uma vivência subjetiva experienciada pelo doente e nem sempre os critérios de diagnóstico conseguem expressar com clareza a diversidade de fatores que podem levar à obstipação. Esta resulta de uma falta de coordenação entre motilidade, transporte de mucosa e reflexos de defecação.

Segundo os critérios de Roma III, a definição de obstipação crônica funcional pressupõe o cumprimento de pelo menos dois dos critérios abaixo listados nos três meses prévios, com início dos sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico ter sido estabelecido. Assumem-se como critérios de diagnóstico de obstipação funcional segundo Rome III os seguintes:

1-

- a) Esforço defecatório durante mais de 25% dos movimentos intestinais.
- b) Fezes granuladas ou em caroços (Escala de Bristol 1-2) em mais de 25% dos movimentos intestinais.
- c) Sensação de evacuação incompleta em mais de 25% dos movimentos intestinais.
- d) Sensação de bloqueio/obstrução anorretal em mais de 25% dos movimentos intestinais.
- e) Manobras manuais para facilitar mais de 25% dos movimentos intestinais (manobras digitais, suporte manual do pavimento pélvico)
- f) Menos de 3 movimentos intestinais espontâneos por semana.

2- Fezes moldadas raramente presentes sem recurso a laxantes.

3- Ausência de critérios suficientes para diagnóstico de Síndrome do Intestino Irritável.

É frequente haver discrepância entre a obstipação referida pelo doente quando questionado (obstipação auto-referida) e obstipação funcional definida segundo critérios clínicos ⁽¹⁾.

Os cuidados paliativos, são definidos pela Associação Internacional de Cuidados paliativos como cuidados holísticos, ativos, prestados a indivíduos

de todas as idades com sofrimento intenso decorrente de doença grave, especialmente dirigidos àqueles perto do fim de vida. Têm como objetivo melhorar a qualidade de vida das pessoas doentes, das suas famílias e cuidadores⁽²⁾. Sendo assim, os cuidados paliativos:

- Incluem a prevenção, identificação precoce, avaliação e gestão globais dos problemas físicos - incluindo a dor e outros sintomas graves ou nocivos -, do sofrimento psicológico, da angústia espiritual e das necessidades sociais. Sempre que possível, estas intervenções devem ser baseadas em evidência científica.
- Proporcionam o apoio para ajudar a pessoa doente a viver da forma mais plena possível até à morte, facilitando a comunicação eficaz, permitindo que a pessoa e a sua família determinem quais os objetivos de tratamento.
- São aplicáveis durante todo o curso da doença, de acordo com as necessidades da pessoa doente
- Sempre que necessário são fornecidos em conjunto com intervenções terapêuticas modificadoras da evolução da doença
- Podem influenciar positivamente a evolução da doença.
- Não pretendem antecipar nem adiar a morte; afirmam a vida e reconhecem a morte como um processo natural.
- Proporcionam apoio à família e aos cuidadores durante a doença e no período de luto.
- São prestados reconhecendo e respeitando os valores e crenças culturais da pessoa doente e da sua família.
- São aplicáveis em todos os contextos de prestação de cuidados (domicílio e instituições) e em todos os níveis de cuidados (primário ao terciário).
- Podem ser fornecidos por profissionais com formação básica em cuidados paliativos.
- Requerem cuidados paliativos especializados prestados por equipas multidisciplinares para a referência de casos complexos(2).

É fundamental que se difunda a ideia de que os cuidados paliativos não são prestados com base num diagnóstico, mas sim nas necessidades dos doentes e das suas famílias. Por conseguinte, estes são prestados não apenas a doentes oncológicos, mas também a doentes com insuficiência de órgão, doenças neurológicas degenerativas, demências em estado avançado, entre outros. Limitar o espectro daqueles que podem ser abrangidos pelos cuidados paliativos

é não assimilar, na sua génese, a própria definição de cuidados paliativos. Assim, os cuidados paliativos podem surgir desde o diagnóstico estabelecido, através de uma intervenção planeada e rigorosa e evoluindo consoantes as necessidades vivenciadas pelo doente ao lidar com a sua doença crónica e progressiva ⁽³⁾.

Na gestão da doença crónica experienciada, é vital o reconhecimento de sintomas não controlados até então. Neste sentido, um dos sintomas mais frequentemente experienciados nos doentes em cuidados paliativos é a obstipação, no entanto esta é rotineiramente subvalorizada e subdiagnosticada ⁽⁴⁾.

Na verdade, a obstipação afeta até 48% de todos os doentes a receber cuidados paliativos e até 87% de doentes que recebem cuidados paliativos e estão sob opióides^(5, 6). Por outro lado, este sintoma acarreta uma diminuição na qualidade de vida ⁽⁷⁻⁹⁾, aumentando de maneira significativa a morbilidade.

Na abordagem à dor e seu tratamento, os opióides são prescritos de maneira diligente. Assim, surgem variados efeitos secundários como náuseas, obstipação, vômitos, prurido, retenção urinária, entre outros ^(10, 11). A obstipação é, no entanto, o efeito secundário que mais se verifica nos doentes a fazer terapêutica de opióides crónica ^(12, 13). Por outro lado, com o uso crónico de opióides, a tolerância desenvolve-se na maioria destes efeitos secundários, no entanto, a obstipação é claramente uma exceção, persistindo tipicamente⁽⁶⁾.

A fisiologia da defecação pressupõe uma integridade e inter-relação entre a absorção de água e eletrólitos ocorrida no cólon, a condução dos resíduos digeridos e a correta acumulação desses mesmo resíduos no sigmóide e reto. Para tal, é necessária uma ação coordenada entre esfíncteres, musculatura do pavimento pélvico e um aumento voluntário da pressão abdominal. Fisiologicamente, o cólon absorve os fluidos e transporta os resíduos da digestão através de contrações peristálticas repetitivas, mediadas por serotonina ou por 5-hidroxitriptamina (5-HT). O sódio é reabsorvido de forma ativa através do transporte ativo enquanto que a água é reabsorvida através do processo de osmose. A secreção ocorrida no cólon é mediada por canais de cloro e resulta numa reabsorção em rede de eletrólitos e fluidos. O reto acaba por se distender, gerando uma vontade de defecação e associadamente surgem contrações via esfíncter rectal. O trânsito cólico dura em média 20 a 72 horas ⁽¹⁴⁾. Na abordagem à obstipação, recomendações práticas de gastroenterologia recomendam que o cólon e o pavimento pélvico sejam avaliados de maneira a

permitir uma melhor compreensão acerca da etiologia dos sintomas da obstipação. É então recomendado que se estabeleça o tempo de trânsito cólico, que se execute uma manometria anorretal e um teste de expulsão de balão rectal. Esta abordagem permite que se identifique subcategorias da obstipação como obstipação de trânsito lento, obstipação de distúrbio de evacuação, distúrbio misto e obstipação de trânsito normal. Esta categorização é deveras importante, uma vez que permite intervenções direcionadas. Esta intervenção individual e dirigida ao problema em questão pode influenciar a resposta à terapêutica ⁽¹⁵⁾. Mais recentemente, a diminuição da frequência de movimentos intestinais, após o início de opióides, para uma frequência inferior a três movimentos por semana foi definida como obstipação induzida por opióides (OIO). Na obstipação induzida por opióides, que frequentemente se desenvolve em dias a semanas e que precisa de tratamento urgente, os critérios de Rome III nem sempre são aplicáveis, já que pressupõem a presença de queixas nos seis meses anteriores ⁽⁷⁾. Assim, com a necessidade de definir através de critérios de diagnóstico a OIO surgiram os critérios de Rome IV. Estes, definem a OIO como o aparecimento ou agravamento de obstipação após início ou escalada terapêutica com opióides. Devem ser incluídos pelo menos dois dos seguintes:

1-

- a. Esforço defecatório durante mais de 25% dos movimentos intestinais
- b. Fezes granuladas ou em caroços (Escala de Fezes de Bristol 1-2) em mais de 25% dos movimentos intestinais
- c. Sensação de evacuação incompleta em mais de 25% dos movimentos intestinais
- d. Sensação de bloqueio/obstrução anorrectal em mais de 25% dos movimentos intestinais
- e. Manobras manuais para facilitar mais de 25% dos movimentos intestinais (manobras digitais, suporte manual do pavimento pélvico)
- f. Menos de 3 movimentos intestinais espontâneos por semana

2. Fezes moldadas raramente presentes sem recurso a laxantes

3. Ausência de critérios suficientes para o diagnóstico de Síndrome do Intestino Irritável ⁽¹⁶⁾.

A incidência de OIO varia entre 35 a 70% dos pacientes que tomam opióides. Este intervalo dimensionalmente largo pode ser explicado pela variedade de opióides a serem considerados, bem como as suas doses, pelo uso profilático ou não de laxantes e pela monotorização destes mesmo doentes ⁽⁷⁾. Os opióides atuam através dos recetores de opióides. Estes estão presentes no sistema nervoso central, mas também em tecidos periféricos. Em circunstâncias normais, estes recetores são sinalizáveis a opióides endógenos como encefalinas e endorfinas. Existem três tipos principais de recetores opióides: mu (μ), kappa (κ) e delta (δ). A afinidade para os diferentes recetores é variável consoante o tipo de opióide ⁽¹⁷⁾. A maneira como cada um destes tipos de recetor contribui para a OIO, ainda não é compreendido inteiramente. Há evidência que cada um destes recetores tem um efeito na mobilidade gastrointestinal e na secreção de fluidos ^(7, 18-20). Estudos prévios sugerem que estes efeitos são maioritariamente mediados pelos recetores opióides periféricos. Por outro lado, admite-se que a OIO é francamente mediada por recetores mu no trato gastrointestinal. A atividade opióide agonista provoca uma diminuição na motilidade uma vez que diminui a peristalse. Este efeito surge, dada a inibição de libertação de acetilcolina do plexo mioentérico, que assim dá origem ao relaxamento da musculatura longitudinal do cólon e intestino delgado. Por outro lado, aumenta de forma efetiva, a absorção cólica de fluidos. A acrescentar a estes efeitos, os opióides causam ainda um aumento da contração segmentar. Isto leva a um prolongamento do tempo de trânsito do conteúdo intestinal, levando a uma diminuição significativa do volume de água e prováveis impactações fecais. Para além dos efeitos acima mencionados, as secreções intestinais, gástricas, biliares e pancreáticas diminuem ⁽²⁰⁾. Um aumento no tónus dos esfíncteres intestinais e uma diminuição nos reflexos defecatórios aumentam este efeito obstipante ⁽²¹⁻²³⁾. Tendo em conta o espectro alargado de doentes a que são prestados cuidados paliativos é importante identificar a presença de outros fármacos de risco para a obstipação tais como os anti-depressivos tricíclicos, neurolépticos, anti-histamínicos, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos, anti-inflamatórios não esteroides, anti-parkinsonianos e outros como antiácidos, suplementos de cálcio e suplementos de ferro.

Existem outros fatores de risco intrinsecamente ligados ao doente em cuidados paliativos que se podem dividir entre orgânicos e funcionais. Dentro dos orgânicos, destacam-se os de ordem metabólica (desidratação, hipercalcemia, hipocalcemia, uremia, diabetes mellitus e hipotireoidismo), de ordem neuromuscular (miopatias), de ordem neurológica (disfunção autonómica, neoplasias cerebrais, envolvimento da medula espinal), de ordem estrutural/ anatômica (massas abdominopélvicas, fibrose de radioterapia, carcinomatose peritoneal) e de ordem algica (dor oncológica, dor óssea e dor anorretal). Dentro dos funcionais podemos listar a dieta (ingestão pobre de fibras, anorexia, reduzido aporte de nutrientes e fluidos), o ambiente envolvente (falta de privacidade, necessidade de cuidados assistidos durante idas à casa de banho, crenças culturais) e outros fatores como a inatividade, a idade, a depressão e a existência de sedação ^(17, 18). Dada a complexidade e heterogeneidade interindividual do grupo de doentes sujeitos a cuidados paliativos, é difícil enunciar qual o fator que condiciona um maior risco naquele indivíduo para um futuro aparecimento de obstipação.

É fundamental reconhecer o impacto que a obstipação tem nos doentes: esta é, por si só, fonte de morbidade e pode complicar-se levando ao

aparecimento de náuseas, vômitos, hemorróidas, fissuras anais, oclusão intestinal e retenção urinária ⁽¹⁹⁾. A OIO diminui, substancialmente a qualidade de vida, reduz a produtividade laboral, afeta o controlo da dor e pode levar a oclusão intestinal bem como a impactação fecal ⁽²⁰⁻²²⁾.

Assim, é imperativo um reconhecimento precoce e uma ação profilaticamente consciente por parte dos profissionais de saúde, de maneira a poder diminuir o impacto causado pela OIO.

OBJETIVOS

O objetivo da presente revisão de literatura é o de realizar uma atualização no conhecimento científico sobre a gestão da obstipação no doente em cuidados paliativos através da consolidação e confirmação de indicações já estabelecidas na literatura especializada, bem como a pesquisa de possíveis novas abordagens a esta sintomatologia.

METODOLOGIA

Foi efectuada uma pesquisa (Março 2009-Março 2019) na *Medline* com o motor de busca *Pubmed* e na Elsevier com o motor de busca *Science Direct*. Foram considerados apenas artigos originais ou *case reports*. As palavras de pesquisa usadas foram uma combinação dos termos *opioid*, *constipation* e *palliative care*. Foram incluídos artigos em língua inglesa e portuguesa. Foram utilizadas referências usadas por estes artigos sempre que se considerou apropriado para o fim proposto.

Assim, consultaram-se um total de 161 artigos. Todos os *abstracts* foram analisados e definiram-se como critérios de inclusão para esta revisão a originalidade da pesquisa, a compreensão para a aplicabilidade da gestão da obstipação no contexto de cuidados paliativos e o julgamento crítico demonstrado. Foram excluídas todas as referências que não visassem diretamente a gestão da obstipação no doente em cuidados paliativos. Deste modo, foram selecionados 78 artigos originais e *case reports* que foram utilizados na elaboração desta dissertação.

DESENVOLVIMENTO

Fatores de risco para a obstipação no doente em cuidados paliativos

A etiologia da obstipação é multifatorial e, num doente em cuidados paliativos, complexa é a teia que interliga estes fatores de forma sinérgica. Em 85-90% dos casos, a obstipação resulta numa diminuição na qualidade de vida, ainda que, em dois terços dos casos, a obstipação seja ainda ligeira ou moderada ⁽²³⁾. Um estudo retrospectivo tentou estabelecer uma ligação comprovada entre a frequência de movimentos intestinais e os fatores de risco para a obstipação no doente em cuidados paliativos ⁽²³⁾. Foram assim equacionados como fatores de risco a imobilização/aletuamento, o insuficiente aporte de nutrientes e de fluidos, a ausência de privacidade durante a defecação e a diminuição da atividade de vida diária. Foi ainda equacionada uma possível relação entre a frequência dos movimentos intestinais e o estado geral (índice de Karnofsky). Assim, num estudo de coorte retrospectivo foram questionados 237 pacientes com patologias diversas como neoplasia do pulmão, mama, próstata e doença pulmonar crónica.

Concluiu-se que os maiores fatores de risco são o insuficiente aporte de nutrientes e de fluidos ⁽²³⁾. Assim, no sentido de proceder a uma ação preventiva, recomenda-se que sejam dados conselhos dietéticos aos cuidadores, ainda que se compreenda que a correta ingestão e hidratação seja difícil ou até impossível de se obter.

Sendo a defecação um ato íntimo e pessoal, a falta de privacidade verificada em muitas unidades hospitalares pode resultar numa restrição auto-imposta no que aos movimentos intestinais diz respeito, o que explica as diferenças estatisticamente significativas relativas a doentes internados ou em ambulatório. Assegurar a existência de privacidade em contexto hospitalar é uma medida preventiva de baixo custo e altamente eficaz. Outro ponto referido é a ausência de capacidade de alguns doentes se dirigirem sem ajuda à casa de banho. A acessibilidade e presença de cuidadores é necessária já que o paciente pode adiar o ato de defecação até que este chegue, o que pode levar a obstipação ou agravar se já existente.

Ainda que a imobilização/aletuamento e a falta de atividade física sejam muitas vezes classificadas como fatores de risco para a obstipação, com base nos dados recolhido e na sua análise, não foi encontrada significância estatística que o comprovasse. Ainda assim, este resultado deve ser encarado de maneira cautelosa, recomendando-se a execução de novos estudos⁽²³⁾.

O estado geral do doente (índice de Karnofsky)⁽²⁴⁾ relaciona-se de maneira direta com a frequência de movimentos intestinais – quanto mais baixo é o índice registado, e, portanto, pior o estado geral do doente em questão, maior é a probabilidade de aparecimento de obstipação. A idade, é ainda um fator importante já que em pessoas com mais de 75 anos, a obstipação é um sintoma duas vezes mais prevalente do que numa população abaixo dessa faixa etária. Estes fatores foram identificados no sentido de existir um reconhecimento precoce dos mesmo e haver a possibilidade de se traçar um plano de prevenção individual adequado e efetivo ⁽²³⁾.

A variação interindividual na resposta analgésica aos opióides é comumente conhecida. No entanto, existe também uma grande variabilidade interindividual no que à obstipação diz respeito ⁽²⁵⁾, já que alguns pacientes continuam a sofrer de obstipação apesar de terapêutica médica otimizada e outros com altas doses de opióides não experienciam de todo este sintoma. No sentido de poder reconhecer que fatores genéticos e não genéticos são responsáveis por esta variabilidade reconhecida, procedeu-se a um estudo ⁽⁸⁾.

No que se refere aos fatores não genéticos, verificou-se uma relação entre a obstipação e 5 dos fatores estudados: tipo de laxante utilizado, mobilidade, local do tratamento (internamento ou em ambulatório), índice de Karnofsky e a presença de metástases. Verificou-se que o índice de Karnofsky e a presença de metástases são associados positivamente com a intensidade da obstipação experienciada por doentes que não se encontram sob terapêutica laxante. A idade, género, índice de massa corporal, tipo de neoplasia, período sob terapêutica opióide e dose de opióide mostraram não contribuir para esta diferença interindividual.

Em relação aos fatores genéticos, foram identificados 5 polimorfismos nos seguintes genes: TPH1, OPRM1, ABCB1, CHRM3 e COMT associados à presença de obstipação ⁽⁸⁾. Através deste reconhecimento, os autores pretendem ajudar a elucidar sobre mecanismos biológicos envolvidos na obstipação em doentes tratados com opióides. Assim, futuramente estes mecanismos podem ser identificados como alvos de novas e melhoradas terapêuticas que visem

tratar este sintoma na população descrita. No entanto, antes que o estudo genético seja preconizado por rotina nos doentes a receberem cuidados paliativos, é imperativo impor a existência de estudos prospectivos que determinem se o teste genético destes polimorfismos ajuda a prever o risco e tratamento da obstipação nos doentes sob terapêutica opióide e se esta é uma abordagem custo-efeito possível e benéfica⁽⁸⁾.

Tratamento inadequado

Apesar da sua alta prevalência, a obstipação nos doentes sob tratamento com opióides continua a ser inadequadamente tratada com taxas a rondar os 60%. No sentido de se perceber quais os fatores que podem levar a este tratamento inadequado, ineficaz ou até mesmo inexistente, conduziu-se um estudo em 11 países europeus com um total de 1983 participantes ⁽⁴⁾. Verificou-se que ainda que todos os doentes, sem exceção, se encontrem a tomar opióides, cerca de metade deles não recebeu nenhum laxante nas 24 horas prévias. Dos pacientes que referiam obstipação moderada, 41% não recebeu qualquer laxante e naqueles que referiam obstipação severa 27% deles também não receberam qualquer tipo de tratamento com laxantes. Ainda assim, verificou-se que o tratamento era aplicado para graus de obstipação maiores com mais frequência. Quatro fatores mostraram estar relacionados com a terapêutica inadequada, sendo eles: a subvalorização sintomática experienciada, o mau estado-geral, o início recente da toma de opióides e a presença de metástases⁽⁴⁾. Por outro lado, doentes com história de abuso etílico ou de drogas e doentes com história de neoplasia gastrointestinal apresentaram menor risco de experienciarem terapêutica desadequada. Na verdade, doentes que apresentam história de hábitos etílicos pesados frequentemente têm episódios de diarreia, sendo por isso a obstipação menos problemática ⁽²⁶⁾. Já nos pacientes com neoplasia gastrointestinal, o baixo risco de tratamento desadequado encontra-se ligado possivelmente, a um maior foco no tratamento de sintomas gastrointestinais apresentados.

Os pacientes com doença metastática podem sofrer de obstipação provocada por outros fatores como a compressão da medula espinal e oclusão intestinal, sendo por isso difícil a gestão da obstipação neste contexto

específico. Pacientes com mau estado geral tem uma atividade física diminuída, o que pode tornar a obstipação mais difícil de tratar.

Os autores defendem a implementação de recomendações para tratamento sintomático adequado, que façam uma correta avaliação e nomeação dos fatores envolvidos para a adequação de uma terapêutica a determinada população ⁽⁴⁾.

Tipos de obstipação no doente em cuidados paliativos

A obstipação é um sintoma bastante frequente no doente em cuidados paliativos. No entanto, ainda que muitos fatores contribuam para tal, a analgesia opióide continua a ser a principal etiologia atribuída. Por outro lado, na área da Gastroenterologia a obstipação é classificada como: de trânsito lento, de trânsito normal, com distúrbio de evacuação ou como um distúrbio misto ⁽²⁷⁾. Para tal classificação ser realizada, é necessária a realização de uma medição do trânsito intestinal, de uma manometria rectal e ainda do teste de expulsão do balão rectal ⁽²⁸⁾. Esta classificação não tem apenas importância académica, mas também prática, uma vez que permite adaptar a estratégia mais apropriada para o doente em questão. Um grupo de investigadores colocou a premissa de que seria proveitoso adotar a mesma estratégia de avaliação no doente em cuidados paliativos já que múltiplas estruturas podem estar afetadas ⁽¹⁵⁾. Até aos dias de hoje, pouca atenção tem sido dada à possibilidade de que mudanças no pavimento pélvico possam estar a condicionar os sintomas de obstipação vivenciados nos doentes em cuidados paliativos. Concluiu-se que a única maneira de avaliar a possibilidade de tal hipótese seria adotar a abordagem recomendada pelos gastroenterologistas em contexto de Cuidados Paliativos. Procedeu-se então a um estudo que pretendia avaliar a possibilidade de se considerar esta abordagem como realizável numa população de 10 doentes em cuidados paliativos. O trânsito cólico foi medido através de uma radiografia abdominal simples com ingestão de marcadores radiopacos. As estruturas inerentes à defecação foram avaliadas com uma manometria rectal e um teste de expulsão de balão rectal. Verificou-se que, dos dez participantes envolvidos, 2 apresentam trânsito lento, 1 apresentava trânsito normal, 2 apresentam distúrbios de evacuação e 5 apresentam distúrbios mistos. Assim, concluiu-se que a obstipação em cuidados paliativos é um problema multifatorial e não

apenas atribuível à toma de opióides ⁽¹⁵⁾. É assim importante reconhecer que outros fatores contribuem largamente para este problema complexo. Apesar de se reconhecer que o enfraquecimento muscular está frequentemente presente em doentes em cuidados paliativos, não se tem estendido esse mesmo pressuposto à musculatura do pavimento pélvico, desvalorizando-se assim os distúrbios anorretais que se encontravam presentes em mais de metade da população estudada ⁽¹⁵⁾. Secundariamente a este resultado, verificou-se que a obstipação de trânsito lento estava a ser experienciada por doentes com baixas doses de opióides enquanto que os doentes com distúrbios de evacuação se encontravam sob a toma de doses maiores. Estes resultados foram diferentes do esperado. Considerou-se apropriado e passível de ser realizada a abordagem defendida por Gastroenterologistas uma vez que esta permite explorar melhor a obstipação vivenciada por determinado doente e abordá-la de maneira mais sistematizada, dirigida e individual. É importante referir que os doentes consideraram os exames diagnósticos realizados facilmente toleráveis, ao contrário da obstipação referida ⁽¹⁵⁾.

Laxantes

Dentro da classe farmacológica diversa a que pertencem os laxantes, existem vários subtipos com diferentes tipos de mecanismos de ação. Dentro dos agentes expansores de volume, pode ser enunciado a metilcelulose e o farelo de trigo, a título de exemplo. Estes agentes são polissacarídeos não absorvíveis que retêm água formando um gel que mantém as fezes hidratadas, no entanto, o seu uso excessivo pode levar a um agravamento da obstipação. Os laxantes estimulantes como o bisacodilo, a senna e o dantron agem através do contacto direto com a submucosa (plexo de Meissner) e o plexo mioentérico profundo (plexo de Auerbach), que leva a um efeito predominantemente motor, mas também secretor do intestino. Estes são uma abordagem lógica à instalação da OIO já que os seus efeitos motores e secretores ajudam a contrabalançar a atividade contrátil segmentar provocada pelos opióides. O uso de dantron na prática clínica está limitado a pacientes em fim de vida, uma vez que possui potencial cancerígeno ^(29, 30). A nível prático, é frequentemente prescrita uma combinação entre um laxante estimulante e um laxante emoliente ⁽³¹⁾. Os laxantes osmóticos como a lactulose aumentam o volume de fluido que chega

ao intestino grosso, resultando num estímulo para a secreção de água, acelerando o trânsito intestinal. Os laxantes emolientes como o ducosato aumentam a quantidade de água nas fezes, diminuindo assim a tensão superficial das fezes e permitindo o seu amolecimento. A parafina também pertence a esta classe.

O uso lógico de laxantes é essencial na prevenção e tratamento da obstipação. No entanto, existe evidência limitada que suporte o uso de um laxante face a outro^(5, 32-34). Ainda assim, existe consenso a nível clínico que os laxantes osmóticos e estimulantes são duas opções viáveis. Por outro lado, laxantes expansores de volume, emolientes e parafina líquida não são geralmente recomendados em doentes em cuidados paliativos com doença avançada⁽³⁵⁾.

Recomenda-se ainda a prescrição de um agente laxante aquando da prescrição de um opióide. No entanto, um estudo observacional de coorte com 2932 pessoas verificou que apenas 24,7% dos doentes recebiam essa dupla e concomitante prescrição e que 44% da população em estudo nunca chegou a receber laxantes, ao contrário do que sugerem as recomendações atuais^(36, 37).

Um estudo prospetivo realizado numa população de 348 doentes em cuidados paliativos com características demográficas similares, comparou entre si o polietileno de glicol, o picossulfato de sódio e ainda a lactulose. O polietileno de glicol e o picossulfato de sódio mostraram ser mais eficazes no tratamento da obstipação face à lactulose. No entanto, sendo os resultados destes sobreponíveis, não se recomenda a preferência de uso de um face ao outro⁽³⁸⁾. Vários são os estudos que sugerem que a abordagem inicial da obstipação passa pela prescrição de um laxante estimulante (sena) ou de um laxante osmótico (macrogol)^(32, 33, 38-42). Contudo, foi demonstrado que o laxante mais utilizado em contexto de cuidados paliativos é a lactulose⁽⁴³⁾. Quando a prescrição de um destes agentes não surte o efeito desejado, está recomendado a adição de senna ao agente anteriormente prescrito^(44, 45). Os sais de magnésio e de sulfato (laxantes osmóticos) podem levar a um estado de hipermagnesiémia, sendo fundamental o uso racional e cauteloso em doentes com alteração da função renal (tabela I)^(34, 36, 38, 46-48)

Supositórios e enemas

Os supositórios e os enemas são considerados como terapêutica de 1º linha quando é identificada, através de um toque rectal, uma situação de

impactação fecal. No entanto, estas modalidades terapêuticas podem ser vistas pelos doentes como mais invasivas⁽⁴⁹⁾. Os enemas como é o caso dos enemas salinos hiperosmóticos e os supositórios aumentam o conteúdo de água e estimulam a peristalse, ajudando na expulsão das fezes. Estes têm um mecanismo de ação mais rápido face aos laxantes orais.

O uso de supositórios em contexto de cuidados paliativos é frequente, especialmente em situações a curto prazo, no entanto, não há evidência que esta modalidade terapêutica tenha sido estudada em doentes oncológicos (que representam uma grande percentagem dos doentes em cuidados paliativos).

Geralmente, os enemas são usados em caso de falência terapêutica prévia e com o objetivo de prevenir a impactação fecal. O seu uso envolve riscos como a perfuração e estão contra-indicados em pacientes com neutropenia ou trombocitopenia, íleo paralítico ou oclusão intestinal, cirurgia colorretal recente, colite ulcerosa, megacólon tóxico, radioterapia recente na área pélvica, entre outras condições. Não existe evidência que permita escolher um enema face a outro^(50, 51).

Obstipação induzida por opióides

A gestão da obstipação induzida por opióides (OIO) tem sido alvo de grandes e inovadores estudos com conclusões animadoras. Recomenda-se a co-prescrição concomitante de um laxante assim que é introduzido um opiáceo^(36, 37). Os laxantes osmóticos e estimulantes são geralmente preferidos nesta condição, em doses superiores às habituais, enquanto que os laxantes formadores de volume como o psílio não são de todo recomendados⁽⁴⁰⁾. No entanto, por se tratar de um polissacarídeo não absorvível, a lactulose não está recomendada em casos de OIO, uma vez que, por sofrer processos de fermentação no cólon, agrava a distensão abdominal⁽⁴⁶⁾. Mais recentemente, têm sido estudadas novas armas terapêuticas como a metilnaltrexona.

A metilnaltrexona é um derivado quaternário da naltrexona aprovado para o tratamento da OIO em doentes em cuidados paliativos cuja resposta à terapêutica com laxantes tenha sido refratária. Esta não cruza a barreira hematoencefálica, não diminuindo assim a analgesia estabelecida, atuando apenas em tecidos periféricos- antagonista do recetor opióide mu (PAMORA). A sua ação é dose-dependente. Existe evidência que comprova que após administração

subcutânea, os movimentos intestinais são aumentados às 4 horas e às 24 horas, resultando em defecação em 33% a 50% dos doentes ⁽⁵²⁾. Está contraindicada em casos de oclusão intestinal. Num estudo conduzido com 133 pacientes, testou-se a frequência de movimentos intestinais num grupo de doentes sob terapêutica com metilnaltrexona e num grupo de doentes sob placebo. Verificou-se que 48% dos doentes sob metilnaltrexona defecaram após receberem a primeira dose face a apenas 15% dos doentes a tomar placebo. Às 4h após a toma, as diferenças foram ainda mais contrastantes, com 52% dos doentes sob a toma de metilnaltrexona a defecarem contra apenas 8% dos doentes a tomar placebo. Esta tendência de resposta manteve-se durante o período de estudo (3 meses). Em média, o tempo necessário até ocorrer defecação era de 30 minutos após a administração do fármaco. Efeitos secundários como dor abdominal, flatulência e tonturas ocorreu em 5% dos doentes a tomar metilnaltrexona, o que corresponde a um aumento de 3% face aos 2% dos doentes que relataram a mesma sintomatologia mas que estavam sob placebo ^(53, 54). Outro estudo, envolvendo um total de 154 pessoas mostrou que o tempo médio para se realizar a defecação para o doente sob terapêutica de metilnaltrexona 0,15 mg/ kg era de 1,10 horas , já com metilnaltrexona 0,30 mg/kg era de 0,8 h e para aqueles a realizar terapêutica com placebo era superior a 24 horas ⁽⁵⁵⁾ . Um outro estudo duplamente cego com 134 pessoas mostrou que os doentes que não responderam positivamente, com defecação, após a primeira ou segunda dose de metilnaltrexona, 35% e 26% deles responderam após a segunda e terceira dose, respetivamente. Ficou também estabelecido que estes doentes a fazerem terapêutica com metilnaltrexona recorriam a um menor número de agentes laxantes ⁽⁶⁾.

Num estudo realizado com uma paciente de 17 meses com leucemia mielóide aguda, verificou-se que faces às principais queixas (distensão abdominal e prolapso rectal), a administração de uma dose única de 0,12 mg/Kg resolveu a obstipação e prolapso rectal no espaço de uma hora ⁽⁵⁶⁾. Ainda que a evidência seja limitada, este fármaco tem sido utilizado com sucesso na área pediátrica, sem efeitos secundários reportados ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

De uma maneira geral, verifica-se um aumento dos movimentos intestinais nos doentes sob a toma de metilnaltrexona, que resulta em defecação em 4 horas para a grande maioria dos doentes, sem perda de analgesia ou efeitos secundários major ^(5-7, 32, 33, 39, 44, 52, 53, 55, 59-75).

O naloxegol é um antagonista opióide mu periféricamente seletivo, administrado por via oral, que está indicado em caso de OIO caso não haja resposta aos laxantes orais ⁽⁷⁶⁾. Na verdade, 44.4 % dos doentes que receberam 25 mg de naloxegol em oposição a 29,4% dos doentes a fazer placebo, apresentaram maior número de movimentos intestinais espontâneos. No entanto, o naloxegol ainda não foi estudado em doentes com dor oncológica⁽⁷⁷⁾, ainda que se acredite que estas conclusões sejam aplicáveis nesta população em específico⁽⁷⁸⁾. Em doentes a receber terapêutica oral de morfina, foram comparadas duas doses deste fármaco. A dose de 25 mg mostrou eficácia, enquanto que a de 12,5 mg se mostrou ineficaz no alívio da sintomatologia. É assim aconselhável que o naloxegol seja iniciado numa dose de 25 mg ^(72, 79-81). Os efeitos secundários incluem dor abdominal, diarreia e náuseas.

A fórmula de libertação prolongada de oxicodona-naloxona tem sido usada com maior frequência na prática clínica. A oxicodona é um agonista dos receptores opióides, ao passo que a naloxona se comporta como antagonista dos mesmo. Devido ao antagonismo competitivo pela naloxona do efeito da oxicodona nos recetores dos opióides a nível do intestino, a naloxona reduz as perturbações da função intestinal, típicas do tratamento com opiáceos⁽⁸²⁻⁸⁴⁾. Comparando o seu uso com o uso isolado de oxicodona, num estudo duplamente cego com 202 pessoas, verificou-se que aqueles que se encontravam sob efeito da terapêutica combinada apresentavam maiores benefícios a nível da obstipação, sem perda de analgesia. Está assim indicada em casos de OIO refratários à terapêutica com laxantes ^(78, 85, 86). O uso deste fármaco assenta no pressuposto lógico de se usar a dose mais baixa do opióide menos obstipante na abordagem à dor. A figura 1 é um algoritmo sugerido de abordagem à obstipação no doente em cuidados paliativos ^(38, 43, 62, 63, 87-89)

Custos financeiros inerentes à gestão da obstipação

O encargo que a obstipação, como sintoma, acarreta ao doente já se encontra bem estudado. É, no entanto, importante quantificar financeiramente, os custos de uma gestão apropriada da OIO. Um estudo observacional realizado com 58 doentes admitidos em Unidades de Cuidados Paliativos da rede do serviço nacional de saúde Inglês (National Health Service- NHS), chegou à conclusão que 64 dos 70 doentes admitidos já se encontravam a receber terapêutica opióide na altura da admissão, mas 41% destes não tomavam laxantes, o que levou à conclusão de que a coprescrição de laxantes aquando

da prescrição dos opióides não estava a ser realizada de forma eficaz na comunidade. A obstipação foi listada como um problema em 50% destes doentes na admissão. O custo direto da gestão da obstipação foi de 29,81 libras (£) por admissão. Por outro lado, os custos inerentes à medicação opióide na altura da admissão foram de 43,21 libras (£). A grande maioria das despesas referentes à gestão da obstipação estavam ligados a recursos humanos. Apenas uma pequena proporção do total foi destinada a gastos relativos a fármacos ⁽¹²⁾.

CONCLUSÃO

Apesar de existirem recomendações que permitem orientar a obstipação num doente oncológico com maestria, o doente oncológico corresponde a uma pequena fatia daquele que é o mundo do doente em cuidados paliativos, não se podendo por isso aplicar sem critério essas mesmas orientações a um qualquer doente em cuidados paliativos. Para além disso, é necessário que essas mesmas recomendações sejam parte integrante do conhecimento dos profissionais de saúde que lidam com estes doentes. No sentido de tentar prevenir o aparecimento da obstipação, deve ser feita uma avaliação clínica detalhada que identifique fatores de risco. O doente deve ser inquirido em relação aos seus hábitos intestinais passados e presentes, o uso de fármacos e ainda sobre fatores ambientais (falta de privacidade, necessidade de cuidador) que possam trazer um maior risco de obstipação para o doente em questão. Caso não se tenha verificado movimentos intestinais espontâneos que resultem em defecação nos últimos 3 dias, um toque rectal deve ser realizado de maneira a poder excluir/ prevenir uma impactação fecal. Esta medida é de grande importância, não devendo ser protelada. A co-prescrição de um laxante aquando da prescrição de um opióide deve ser uma medida universalmente realizada, já que pode prevenir, de forma eficaz, a obstipação.

Por outro lado, estes estudos são invariavelmente conduzidos em ambulatório ou em unidades de internamento como as Unidades de Cuidados Paliativos, ficando excluídos serviços como as unidades de internamento hospitalar (Unidades de Medicina por exemplo), onde frequentemente estes doentes se encontram. Seria ainda, de grande interesse, estudar a temática abordada em Portugal, de maneira a se poder conhecer a realidade em que

vivemos. Existe assim a necessidade de estudos em larga escala e com desenho adequado que permitam responder a estas questões levantadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Jun DW, Park HY, Lee OY, al. e. A Population-Based Study on Bowel Habits in a Korean Community: Prevalence of Functional Constipation and Self-Reported Constipation. *Dig Dis Sci.* 2006;51(8):1471-7.
2. IAHPC. Global Consensus based palliative care definition. (2018).Houston
3. Carvalho RT. Manual Da Residência De Cuidados Paliativos: ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR: MANOLE; 2017.
4. Laugsand EA, Jakobsen G, Kaasa S, Klepstad P. Inadequate symptom control in advanced cancer patients across Europe. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2011;19(12):2005-14.
5. Cayley WE, Jr. Management of constipation in patients receiving palliative care. *American family physician.* 2011;84(11):1227-8.
6. Chamberlain BH, Cross K, Winston JL, Thomas J, Wang W, Su C, et al. Methylaltraxone treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(5):683-90.
7. Neefjes EC, van der Vorst MJ, Boddaert MS, Zuurmond WW, van der Vliet HJ, Beeker A, et al. Clinical evaluation of the efficacy of methylaltraxone in resolving constipation induced by different opioid subtypes combined with laboratory analysis of immunomodulatory and antiangiogenic effects of methylaltraxone. *BMC palliative care.* 2014;13:42.
8. Laugsand EA, Skorpen F, Kaasa S, Sabatowski R, Strasser F, Fayers P, et al. Genetic and Non-genetic Factors Associated With Constipation in Cancer Patients Receiving Opioids. *Clinical and translational gastroenterology.* 2015;6:e90.
9. Velazquez Rivera I, Velazquez Clavarana L, Garcia Velasco P, Melero Ramos C. Opioid-induced constipation in chronic pain: Experience with 180 patients. *Journal of opioid management.* 2019;15(1):69-76.
10. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2009(11):S105-S20.
11. Porreca F, Ossipov MH. Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain: Mechanisms, implications, and management options. *Pain medicine (Malden, Mass).* 2009(10):654-62.
12. Wee B, Adams A, Thompson K, Percival F, Burslem K, Jobanputra M. How much does it cost a specialist palliative care unit to manage constipation in patients receiving opioid therapy? *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(4):644-54.
13. Corli O, Santucci C, Corsi N, Radrezza S, Galli F, Bosetti C. The Burden of Opioid Adverse Events and the Influence on Cancer Patients' Symptomatology. *J Pain Symptom Manage.* 2019.
14. Johnson LR, Barret KE, editors. *Physiology of the gastrointestinal tract.* 4th ed: Burlington, MA : Elsevier Academic Press; 2006.
15. Clark K, Currow DC. A pilot study to assess the feasibility of measuring the prevalence of slow colon transit or evacuation disorder in palliative care. *Journal of palliative medicine.* 2013;16(5):542-5.
16. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016.
17. Dukas L, Willett WC, EL. G. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. . *The American journal of gastroenterology.* 2003(98):1790-6.
18. Winge K, Rasmussen D, LM. W. Constipation in neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003(74):13-9.
19. DM T. Management of opioid-induced constipation. *Curr Pain Headache Rep*2001(5):237-40.

20. Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, et al. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: Results of a US and European patient survey (PROBE1). *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2009(10):35-42.
21. Glare P LJ. Unrecognized constipation in patients with advanced cancer: A recipe for therapeutic disaster. *J Pain Symptom Manage* 1992(7):369-71.
22. Dhingra L, Shuk E, Grossman B, Strada A, Wald E, Portenoy A, et al. A qualitative study to explore psychological distress and illness burden associated with opioid-induced constipation in cancer patients with advanced disease. *Palliative medicine*. 2013;27(5):447-56.
23. Dzierzanowski T, Cialkowska-Rysz A. Behavioral risk factors of constipation in palliative care patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015;23(6):1787-93.
24. Schag CC, Heinrich RL, PA. G. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncology* 1984(2):187-93.
25. Droney J, Ross J, Gretton S, et al. Constipation in cancer patients on morphine. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2008(16):453-9.
26. Bode C, JC B. Alcohol's role in gastrointestinal tract disorders. *Alcohol Health Res World*. 1997(21):76-83.
27. Rao SSC, JT G. Update on the management of constipation in the elderly: new treatment options. *Clinical interventions in aging*. (5):163-71.
28. Rao SSC, S. S. Clinical utility of colonic and anorectal manometry in chronic constipation. *Journal of clinical gastroenterology*. (44):597-609.
29. Gattuso JM, Kamm MA. Adverse effects of drugs used in the management of constipation and diarrhoea. *Drug safety*. 1994;10(1):47-65.
30. Bennett M, Cresswell H. Factors influencing constipation in advanced cancer patients: a prospective study of opioid dose, dantron dose and physical functioning. *Palliative medicine*. 2003;17(5):418-22.
31. Noguera A, Centeno C, Librada S, Nabal M. Clinical use of oral laxatives in palliative care services in Spain *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2010(18):1491-4.
32. Boland JW, Boland EG. Pharmacological therapies for opioid induced constipation in adults with cancer. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;358:j3313.
33. Pitlick M, Fritz D. Evidence about the pharmacological management of constipation, part 2: implications for palliative care. *Home healthcare nurse*. 2013;31(4):207-18.
34. Candy B, Jones L, Goodman ML, Drake R, Tookman A. Laxatives or methylalntrexone for the management of constipation in palliative care patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(1):Cd003448.
35. Goundoin A, Manzoni P, al REe. Exogenous lipid pneumonia: a retrospective multicentre study of 44 cases in France. *Eur Respir J* 2009(9):1463-9.
36. Skollerud LM, Fredheim OM, Svendsen K, Skurtveit S, Borchgrevink PC. Laxative prescriptions to cancer outpatients receiving opioids: a study from the Norwegian prescription database. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013;21(1):67-73.
37. Myotoku M, Nakanishi A, Kanematsu M, Sakaguchi N, Hashimoto N, Koyama F, et al. Reduction of opioid side effects by prophylactic measures of palliative care team may result in improved quality of life. *Journal of palliative medicine*. 2010;13(4):401-6.
38. Wirz S, Nadstawek J, Elsen C, Junker U, Wartenberg HC. Laxative management in ambulatory cancer patients on opioid therapy: a prospective, open-label investigation of polyethylene glycol, sodium picosulphate and lactulose. *European journal of cancer care*. 2012;21(1):131-40.
39. Baralatei FT, Ackermann RJ. Care of Patients at the End of Life: Management of Nonpain Symptoms. *FP essentials*. 2016;447:18-24.

40. Gervais C, Ducrotte P, Piche T, Di Palma M, Jovenin N, Scotte F. [Constipation and cancer: Current strategies]. *Bulletin du cancer*. 2016;103(9):794-804.
41. Yu CT, Ko NY. [Evidence-based nursing care for cancer patients with opioid-induced constipation]. *Hu li za zhi The journal of nursing*. 2010;57(4):100-5.
42. Prichard D, Bharucha A. Management of opioid-induced constipation for people in palliative care. *International journal of palliative nursing*. 2015;21(6):272, 4-80.
43. Noguera A, Centeno C, Librada S, Nabal M. Clinical use of oral laxatives in palliative care services in Spain. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2010;18(11):1491-4.
44. Jarlbaek L, Johnsen B, Hansen OB, Heddal B. [Treatment of constipation in palliative care patients is a challenge]. *Ugeskrift for laeger*. 2016;178(33).
45. de Groot JW, Peters FT, Reyners AK. [Treatment of constipation in the palliative care phase]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2010;154:A2224.
46. Basilisco G, Marino B, Passerini L, al e. Abdominal distension after colonic lactulose fermentation recorded by a new extensometer. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2013(15):427-33.
47. Patel J, Lucas CJ, Margalit M, Martin JH. Laxative Use in Inpatients on Oxycodone/Naloxone Prolonged Release and Oxycodone Prolonged Release for Cancer and Non-cancer Pain. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*. 2019:1-8.
48. Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(5):Cd003448.
49. Larkin PJ, Sykes NP, C C. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliative Med* 2008. 2008(22):796-807.
50. Niv G, Grinberg T, R D, all e. Perforation and mortality after cleansing enema for acute constipation are not rare but are preventable. *Int J Gen Med*. 2013(6):323-8.
51. Clark K, Currow DC, NJ T. The use of digital rectal examination in adult patients receiving palliative care. *Journal of palliative medicine*. 2010;13(797).
52. Thomas J, Karver S, al. CGe. Methylnaltrexone for opioidinduced constipation in advanced illness. . *N Engl J Med* 2008(358):2332–43.
53. Portenoy RK, Thomas J, ML MB, al e. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J Pain Symptom Manage*. 2008(35):458-68.
54. Rauck RL, Slatkin NE, Stambler N, Israel RJ. Safety of oral methylnaltrexone for opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. *Journal of pain research*. 2019;12:139-50.
55. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, al e. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *The journal of supportive oncology*. 2009 (7):39-46.
56. Laubisch JE, Baker JN. Methylnaltrexone use in a seventeen-month-old female with progressive cancer and rectal prolapse. *Journal of palliative medicine*. 2013;16(11):1486-8.
57. Flerlage JE, Baker JN. Methylnaltrexone for Opioid-Induced Constipation in Children and Adolescents and Young Adults with Progressive Incurable Cancer at the End of Life. *Journal of palliative medicine*. 2015;18(7):631-3.
58. Yeomanson D, Chohan O, Mayer A. Paediatric palliative care: intravenous methylnaltrexone relieves constipation. *BMJ supportive & palliative care*. 2013;3(1):103-5.
59. Nalamachu SR, Pergolizzi J, Taylor R, Jr., Slatkin NE, Barrett AC, Yu J, et al. Efficacy and Tolerability of Subcutaneous Methylnaltrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: A Responder Analysis of 2 Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2015;15(6):564-71.

60. Argoff CE, Brennan MJ, Camilleri M, Davies A, Fudin J, Galluzzi KE, et al. Consensus Recommendations on Initiating Prescription Therapies for Opioid-Induced Constipation. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2015;16(12):2324-37.
61. Ueberall MA, Mueller-Schwefe GH. Development of opioid-induced constipation: post hoc analysis of data from a 12-week prospective, open-label, blinded-endpoint streamlined study in low-back pain patients treated with prolonged-release WHO step III opioids. *Journal of pain research*. 2015;8:459-75.
62. Gatti A, Sabato AF. Management of opioid-induced constipation in cancer patients: focus on methylnaltrexone. *Clinical drug investigation*. 2012;32(5):293-301.
63. Sera L, McPherson ML. Management of Opioid-Induced Constipation in Hospice Patients. *The American journal of hospice & palliative care*. 2018;35(2):330-5.
64. Clemens KE, Klaschik E. Managing opioid-induced constipation in advanced illness: focus on methylnaltrexone bromide. *Therapeutics and clinical risk management*. 2010;6:77-82.
65. Clemens KE, Faust M, Jaspers B, Mikus G. Pharmacological treatment of constipation in palliative care. *Current opinion in supportive and palliative care*. 2013;7(2):183-91.
66. Rotshteyn Y, Boyd TA, Yuan CS. Methylnaltrexone bromide: research update of pharmacokinetics following parenteral administration. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2011;7(2):227-35.
67. Clark K, Currow DC. Methylnaltrexone in palliative care: further research is needed. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(2):e5-6.
68. Iskedjian M, Iyer S, Librach SL, Wang M, Farah B, Berbari J. Methylnaltrexone in the treatment of opioid-induced constipation in cancer patients receiving palliative care: willingness-to-pay and cost-benefit analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(1):104-15.
69. Chappell D, Conzen P. [Methylnaltrexone. A new approach for therapy of opioid-induced obstipation]. *Schmerz (Berlin, Germany)*. 2009;23(5):471-8.
70. Kyle G. Methylnaltrexone: a subcutaneous treatment for opioid-induced constipation in palliative care patients. *International journal of palliative nursing*. 2009;15(11):533-40.
71. Zacny JP, Wroblewski K, Coalson DW. Methylnaltrexone: its pharmacological effects alone and effects on morphine in healthy volunteers. *Psychopharmacology*. 2015;232(1):63-73.
72. Wein S. Opioid-induced constipation. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*. 2012;26(4):382-4.
73. Bader S, Jaroslowski K, Blum HE, Becker G. Opioid-induced constipation in advanced illness: safety and efficacy of methylnaltrexone bromide. *Clinical Medicine Insights Oncology*. 2011;5:201-11.
74. Becker G, Siemens W. Opioid-induced constipation: reflections on efficacy assessment. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017;2(8):540-1.
75. Mori M, Ji Y, Kumar S, Ashikaga T, Ades S. Phase II trial of subcutaneous methylnaltrexone in the treatment of severe opioid-induced constipation (OIC) in cancer patients: an exploratory study. *International journal of clinical oncology*. 2017;22(2):397-404.
76. Gallo P. [Opioid-induced constipation in oncologic patient: a clinical case treated with naloxegol]. *Recenti progressi in medicina*. 2019;110(3):6e-9e.
77. Shelton KN, Clements JN. Naloxegol for managing opioid-induced constipation. *JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2017;30(9):51-3.
78. Star A, Boland JW. Updates in palliative care - recent advancements in the pharmacological management of symptoms. *Clinical medicine (London, England)*. 2018;18(1):11-6.
79. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, J T. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with non-cancer pain. *N Engl J Med*. 2014(370):2387-96.
80. Jones R, Prommer E, Backstedt D. Naloxegol: A Novel Therapy in the Management of Opioid-Induced Constipation. *The American journal of hospice & palliative care*. 2016;33(9):875-80.

81. Anantharamu T, Sharma S, Gupta AK, Dahiya N, Singh Brashier DB, Sharma AK. Naloxegol: First oral peripherally acting mu opioid receptor antagonists for opioid-induced constipation. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2015;6(3):188-92.
82. Hesselbarth S, Lowenstein O, Cegla T. Effects of prolonged-release oxycodone/naloxone on pain control, bowel function and quality of life: A prospective observational study. *Scandinavian journal of pain*. 2014;5(2):75-81.
83. Bantel C, Tripathi SS, Molony D, Heffernan T, Oomman S, Mehta V, et al. Prolonged-release oxycodone/naloxone reduces opioid-induced constipation and improves quality of life in laxative-refractory patients: results of an observational study. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2018;11:57-67.
84. Amato F, Ceniti S, Mameli S, Pisanu GM, Vellucci R, Palmieri V, et al. High dosage of a fixed combination oxycodone/naloxone prolonged release: efficacy and tolerability in patients with chronic cancer pain. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2017;25(10):3051-8.
85. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain*. 2009(13):56-64.
86. Corli O, Iorno V, Legramandi L, Rulli E, Roberto A, Azzarello G, et al. Oral prolonged-release Oxycodone-Naloxone: analgesic response, safety profile, and factors influencing the response in advanced cancer patients. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2019.
87. Twycross R, Sykes N, Mihalyo M, Wilcock A. Stimulant laxatives and opioid-induced constipation. *J Pain Symptom Manage*. 2012;43(2):306-13.
88. Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Methylnaltrexone bromide for the treatment of opioid-induced constipation. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2018;19(10):1127-35.
89. Noguera A, Centeno C, Librada S, Nabal M. Screening for constipation in palliative care patients. *Journal of palliative medicine*. 2009;12(10):915-20.