

Obstipação induzida pelos opióides

Introdução

O espectro dos efeitos gastrintestinais indesejados induzidos pelos opióides é designado “disfunção intestinal induzida pelos opióides” e caracteriza-se por fezes duras e secas, esforço a defecar, evacuação incompleta, afrontamento, distensão abdominal e refluxo gástrico [1]. A obstipação induzida pelos opióides (OIO) é a entidade mais frequente dentro da “disfunção intestinal induzida pelos opióides”.

O uso crónico dos opióides induz adaptações celulares que resultam em obstipação através de acções nos neurónios entéricos. A activação dos receptores opióides μ (os receptores δ e κ também têm influência, mas muito menor [2]) no sistema entérico diminui as secreções gástricas, biliares, pancreáticas e intestinais, aumenta a absorção de água do conteúdo intestinal, diminui a motilidade e o esvaziamento gástrico, inibe a propulsão do intestino delgado e do grosso, aumenta a amplitude das contracções segmentares não propulsivas, aumenta a tonicidade dos músculo esfínterianos, como o esfíncter de Oddi e o esfíncter anal, e altera o relaxamento reflexo do esfíncter anal com a distensão rectal [3].

A obstipação é uma das mais frequentes razões para os doentes deixarem de tomar os opióides, comprometendo a analgesia. Ao contrário do que acontece com outros efeitos adversos dos opióides, raramente se desenvolve tolerância à obstipação. Por esta razão a maioria dos doentes toma laxantes. No entanto, os laxantes produzem alívio sintomático subóptimo e, eles próprios provocam sintomas, como enfartamento, flatulência e distensão abdominal.

O termo obstipação tem significados diferentes para populações étnica e/ou culturalmente diferentes. Muitas vezes a OIO não é detectada e, mesmo quando o é, pode não ser convenientemente tratada.

Definição de obstipação induzida pelos opióides

As definições de OIO têm evoluído ao longo do tempo. A definição pelos critérios de Roma IV, expressos na tabela 1, são os que mais recentemente se têm usado, reconhecendo que pode haver sobreposição entre a OIO e outras doenças funcionais do intestino, como a obstipação idiopática crónica ou a síndrome do cólon irritável com obstipação

Tabela 1. Critérios de diagnóstico de obstipação induzida pelos opióides – Roma IV [4]

Sintomas de obstipação de novo ou a piorar quando se inicia, altera ou aumenta a terapêutica com opióides, que devem incluir dois ou mais dos seguintes:

Esforço durante mais de ¼ (25%) das defecações

Fezes duras ou em grânulos (Escala das Fezes de Bristol 1 ou 2 [5] – tabela 2) mais de ¼ (25%) das defecações

Sensação de evacuação incompleta mais de ¼ (25%) das defecações




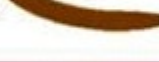

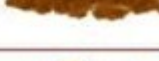

Sensação de obstrução/bloqueio mais de ¼ (25%) das defecações

Manobras manuais para facilitar mais de ¼ (25%) das defecações

Menos de três dejeções por semana

Fezes moles raramente presentes sem o uso de laxantes

Tabela 2. Escala das fezes de Bristol

Tipo 01  Pedaços separados, duros como amendoim	Obstipação
Tipo 02  Forma de salsicha, mas segmentada	
Tipo 03  Forma de salsicha, mas com fendas na superfície	Normal
Tipo 04  Forma de salsicha ou cobra, lisa e mole	
Tipo 05  Pedaços moles, mas contornos nítidos	Diarreia
Tipo 06  Pedaços aerados, contornos esgarçados	
Tipo 07  Aquosa, sem peças sólidas	

Um estudo recentemente publicado avaliou a utilidade dos critérios de diagnóstico Roma IV [6].

Nesse estudo, a sensibilidade desses critérios foi de 86,3% e a especificidade foi de 77,0%.

Portanto, esses critérios não identificaram um número significativo de casos. Os autores concluíram que o *gold standard* para o diagnóstico da OIO continua a ser uma avaliação clínica rigorosa. De destacar a questão da frequência das dejectões que é muitas vezes usada como indicador de obstipação, ou da sua ausência, mas só 56,6% referiram ter menos de 3 dejectões espontâneas por semana. Este resultado confirma que a alteração da frequência das dejectões em relação ao padrão habitual é mais importante do que a frequência absoluta no diagnóstico de OIO, ou de outro tipo de obstipação.

Epidemiologia

Nos estudos publicados a prevalência da obstipação induzida pelos opióides varia muito (40 a 80%), dependendo muito da definição de obstipação, da metodologia usada e da população investigada [6]. Um estudo mostrou que, quando activamente questionados sobre os efeitos laterais, 95% dos doentes referiram a obstipação [7].

A OIO não se associa à idade, ao género, nem ao diagnóstico de cancro. A associação ao estado funcional dos doentes não é consistente entre os estudos. Já a não associação à dose do opióide é consistente, o que significa que a OIO não pode ser tratada pela redução da dose do opióide. A OIO está associada ao tipo de opióide, com a buprenorfina transdérmica e o tramadol a provocarem menos obstipação do que o fentanilo transdérmico, a morfina e a oxiconona [6]. Vários estudos sugerem que a buprenorfina transdérmica, mas não o fentanilo transdérmico, causam menos obstipação do que a morfina [6,8].

Outros sintomas associados à OIO

Os doentes com OIO têm mais sintomas físicos e maior perturbação relacionada com esses. A OIO associou-se a alguns efeitos centrais como sentir-se sonolento ou com dificuldade de concentração. Os doentes queixam-se de se sentirem irritáveis ou de ter problemas com o sono

ou com o interesse e a função sexual. Em geral, a OIO associa-se a uma perturbação na qualidade de vida [6].

Alguns dos sintomas representam complicações da obstipação, enquanto outros podem representar efeitos adversos concomitantes dos opióides

Diagnóstico diferencial

Pode haver comorbilidades que possam ser responsáveis pela obstipação ou que possam exacerbá-la. Entre estas estão a obstipação crónica idiopática (funcional); a presença de cancro obstrutivo do cólon ou doenças neurológicas como doença de Parkinson ou diabetes; uso de medicação obstipante, como antidepressivos tricíclicos, antagonistas 5-HT₃ ou ferro [3]. Pode acontecer também que a OIO se sobreponha a uma dessas situações.

É difícil determinar se a obstipação no contexto do uso de opióides é causada exclusivamente pelos opióides ou resulta da combinação dos opióides com outros factores obstipantes. É necessário abordá-los, caso existam, sob pena de não se tratar a obstipação convenientemente.

Tratamento

Dada a grande probabilidade de os opióides provocarem obstipação, deve-se prescrever um laxante sempre que se prescrever um opióide, a não ser que haja diarreia. No entanto, o mecanismo que provoca a OIO pode não ser ultrapassado pelos laxantes disponíveis em todos os doentes. A literatura sobre os laxantes comuns é muito escassa neste contexto. Portanto, quando os laxantes não são suficientes para produzir defecações confortáveis, podem ser necessários outros fármacos.

Laxantes tradicionais

Dado não haver dados científicos suficientes para orientar o uso de laxantes na OIO, vou falar da minha experiência. O laxante que costumo escolher como primeira opção é o picossulfato de

sódio na dose de 5 a 10 mg (10 a 20 gotas) ao deitar, porque este fármaco provou ser eficaz na obstipação crónica [9]. Mas o bisacodilo, pode ser outra opção que também já provou a sua eficácia na obstipação crónica [10]. Tanto o bisacodilo como o picossulfato de sódio são estimulantes do peristaltismo e a sua dose pode ser aumentada se for necessário, mas em alternativa, pode juntar-se outro laxante que seja amolecedor das fezes como a lactulose - é isso que costumo fazer. Depois é necessário ajustar as doses dos dois laxantes. Costumo também, como medicação de resgate, prescrever bisacodilo em supositórios a usar ao terceiro dia sem dejectões, para evitar que o intervalo entre as dejectões seja muito longo e as fezes sequem e endureçam ainda mais. Os supositórios de bisacodilo devem ser administrados após o pequeno-almoço, para aproveitar o reflexo gastrocólico. Em alternativa pode usar-se um micro enema de citrato de sódio. Outras medidas a usar sempre que possível são a hidratação oral, a actividade física e manter hábitos regulares de utilização do quarto de banho [11]. Para mais informações sobre este assunto, ver “Obstipação”, neste blog, onde são descritos outros laxantes, que se podem usar como alternativas ou em associação aos aqui descritos.

PAMORA

Quando a profilaxia e o tratamento com os laxantes vulgares não resulta é necessário usar alternativas ou tratamentos complementares. É de notar que estes fármacos, tanto quanto procurei, não estão disponíveis actualmente em Portugal.

Entre estes encontram-se os PAMORA (Peripheral μ -Opioid Receptor Antagonists): metilnaltrexona, naldemedina e naloxegol. Os PAMORA representam uma nova classe de medicamentos desenhados para reverter a OIO sem comprometer o efeito analgésico dos opióides. Estes fármacos actuam sobre a causa específica da OIO, que difere da causa de outros tipos de obstipação, ao contrário dos laxantes convencionais. Os PAMORA são antagonistas dos receptores μ que não atravessam a barreira hematoencefálica, pelo que

actuando apenas nos receptores periféricos antagonizam os receptores periféricos, mas não os centrais.

Naldemedina

A naldemedina é estruturalmente relacionada com a naltrexona

Há vários estudos que comprovam a eficácia da naldemedina no tratamento da OIO. A American Gastroenterology Association (AGA), devido à alta qualidade dos dados, recomenda fortemente a naldemedina em doentes que não respondem convenientemente aos laxantes tradicionais [12].

Os estudos mostram melhoria no número de dejectões, no esforço para defecar, na consistência das fezes e na qualidade de vida. No entanto, o seu custo é alto.

Os efeitos adversos incluem infecção, dor abdominal, diarreia, flatulência, náuseas e dor lombar, mas a sua intensidade é geralmente baixa. A naldemedina é o único agente avaliado quando à sua segurança a longo prazo (52 semanas). Está contraindicada se houver oclusão intestinal conhecida ou suspeita [13].

A dose recomendada é de 200 µg (1 comprimido) por dia, a qualquer hora, recomendando-se que seja sempre tomada à mesma hora [13]. Não é necessário ajustar a dose na insuficiência renal nem na hepática, ligeiras a moderadas, mas deve evitar-se quando são graves.

A utilização concomitante de naldemedina com inibidores fortes da CYP3A4 (p. ex. sumo de toranja, itraconazol, cetoconazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, telitromicina e claritromicina) leva a um aumento da exposição à naldemedina, podendo aumentar o risco de reacções adversas.

Deve evitar-se a utilização concomitante com inibidores fortes da CYP3A4. A utilização concomitante da naldemedina com indutores fortes da CYP3A4 (p. ex., hipericão,

rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) leva a uma diminuição da exposição à naldemedina, podendo reduzir a sua eficácia. A utilização concomitante com indutores fortes da

CYP3A4 não é recomendada. A utilização concomitante da naldemedina com indutores moderados da CYP3A4 (p. ex. efavirenz) não foi estabelecida e deve ser utilizada com precaução [13].

Naloxegol

O naloxegol é um derivado peguulado da naloxona. A peguilação permite um aumento da biodisponibilidade oral e o aumento da selectividade periférica. O naloxegol é também um substracto da glicoproteína P, o que limita a entrada no SNC [12].

O uso do naloxegol é apoiado por dados de qualidade moderada. E a recomendação da AGA para o uso da naloxegol é forte na OIO em relação a não tratamento, mas recomenda o seu uso sensato dado os custos envolvidos.

Os efeitos laterais mais comuns são a dor generalizada, dor abdominal, cefaleias e flatulência.

Os comprimidos são doseados a 12,5 e 25 mg. Devem ser tomados com o estômago vazio e devem ser engolidos inteiros sem os esmagar ou mastigar [14]. A dose recomendada é de 25 mg, uma vez por dia, que deve ser reduzida para 12,5 mg se não for tolerada. Nos doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina <60 mL/minuto) a dose inicial deve ser de 12,5 mg, podendo ser aumentada para 25 mg se for bem tolerada.

Não deve ser tomada com toranjas e estão contraindicados com o uso concomitante de outros inibidores fortes da CYP3A4, como a claritromicina ou o cetoconazol. Está também contraindicada se houver oclusão intestinal conhecida ou suspeita [14]. Deve ser evitado o seu uso na doença hepática grave. Os inibidores moderados da CYP3A4, como o diltiazem, a eritromicina e o verapamil, aumentam as doses do naloxegol, pelo que o seu concomitante deve ser evitado, mas se for inevitável deve usar-se a dose de 12,5 mg e vigiar. Os indutores fortes da

CYP3A4, como a rifampicina, reduzem as concentrações de naloxegol, pelo que não se recomenda o seu uso simultâneo.

Metilnaltrexona

O brometo de metilnaltrexona é uma forma metilada da naltrexona. É uma amina quaternária e, por esse motivo, não atravessa a barreira hematoencefálica. A metilnaltrexona originalmente era administrada por via SC, mas já existe uma forma oral. Não tem interações relevantes com outros fármacos. Vários estudos mostraram a sua eficácia no tratamento da OIO.

Os doentes depois de tomar metilnaltrexona devem estar próximos de um quarto de banho.

Devem suspender-se os laxantes que o doente estiver a tomar antes da administração do fármaco, mas se ao fim de 3 dias não houver uma resposta adequada podem retomar-se. Existe em seringas pré-cheias de 8 e 12 mg e em ampolas, para dosagem personalizada [15]. Os comprimidos são de 150 mg.

O regime recomendado é de uma dose em dias alternados, mas que pode ser mais frequente, mas não mais do que uma dose em 24 horas [15]. Os doentes com um peso de 38Kg a 62Kg devem fazer uma dose de 8 mg (0,4 mL) SC; os com o peso entre 62Kg e 114 Kg devem fazer 12 mg (0,6 mL); os doentes com menos de 38 Kg ou mais de 114Kg devem fazer 0,15mg/Kg – o cálculo do volume da injeção faz-se multiplicando o peso do doente em Kg por 0,0075, arredondando para cima o volume para o 0,1 mL mais próximo [15]. A dose padrão nos adultos da forma oral é de 450 mg de manhã, pelo menos 30 minutos antes do pequeno-almoço. Nos doentes com insuficiência renal moderada a grave (depuração da creatinina < 60 mL/min) ou insuficiência hepática grave, as doses por via SC, devem ser metade das indicadas acima e por via oral de 150 mg por dia. As injeções SC podem dar-se no braço, abdómen ou coxa, não repetindo o mesmo local.

Os efeitos laterais provocados pela metilnaltrexona mais frequentes incluem a dor abdominal, náuseas, vômitos, arrepios, diarreia, flatulência, tremor. Nos doentes com obstrução suspeita ou conhecida de obstrução mecânica gastrointestinal a metilnaltrexona é contraindicada, dado o risco de perfuração intestinal. Os doentes com alterações conhecidas da barreira hematoencefálica estão em risco de síndrome de privação.

A recomendação da AGA para o uso da metilnaltrexona é condicional, dada a baixa qualidade dos dados dos estudos [12].

Referências

1. Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. The Prevalence, Severity, and Impact of Opioid-Induced Bowel Dysfunction: Results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009;10:35-43.
2. Wald A. Constipation - Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2016;315:185-191.
3. Nelson AD, Camilleri M. Chronic opioid induced constipation in patients with nonmalignant pain: challenges and opportunities. *Ther Adv Gastroenterol* 2015;8:206-220.
4. <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/> (consultado em 01/12/2021)
5. Lewis SJ, Heaton KW. Stool Form Scale as a Useful Guide to Intestinal Transit Time. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:920-924.
6. Daviesa A, Leacha C, Butler C, et al. Opioid-induced constipation in patients with cancer: a “real-world,” multicentre, observational study of diagnostic criteria and clinical features. *Pain* 2021;162:309–318.
7. Robinson CB, Fritch M, Hullett L, Petersen MA, Sikkema S, Theuninck L, Timmer K. Development of a Protocol to Prevent Opioid-Induced Constipation in Patients with Cancer: A Research Utilization Project. *Clin J Oncol Nurs* 2000;4:79-84.

8. Sittl R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat Med* 2006;20:s25-s30.
9. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:897-903.
10. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, Richter E, Swallow R, Gessner U. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:577-583.
11. Saha S, Nathani P, Gupta A. Preventing Opioid-Induced Constipation - A Teachable Moment. *JAMA Intern Med* 2020;180:1371-1372.
12. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, et al; on behalf of American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. *Gastroenterology* 2019;156:218–226.
13. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rizmoic-epar-product-information_pt.pdf (consultado em 10/12/2021).
14. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204760s000lbl.pdf (consultado em 10/12/2021).
15. <https://shared.salix.com/shared/pi/relistor-pi.pdf> (consultado em 07/12/2021).