



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CHAPECÓ
CURSO DE MEDICINA**

**LETICIA DE SOUZA E SILVA
LETICIA SCHERER GASS**

**PRESCRIÇÃO COMBINADA DE MORFINA E LAXANTE
EM PACIENTES ONCOLÓGICOS ADULTOS**

**CHAPECÓ
2020**

LETICIA DE SOUZA E SILVA
LETICIA SCHERER GASS

PRESCRIÇÃO COMBINADA DE MORFINA E LAXANTE
EM PACIENTES ONCOLÓGICOS ADULTOS

Trabalho de Curso de Graduação apresentado
como requisito para a obtenção de grau de Médico
da Universidade Federal da Fronteira Sul.
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Daniela Zanini.

CHAPECÓ
2020

LETÍCIA DE SOUZA E SILVA
LETÍCIA SCHERER GASS

PRESCRIÇÃO COMBINADA DE MORFINA E LAXANTE EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS ADULTOS

Trabalho de curso de graduação apresentado como requisito para obtenção de aprovação no respectivo componente da grade do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul - *campus* Chapecó.

Orientadora: **Prof.^a Dr.^a Daniela Zanini**

Este trabalho de curso foi defendido e aprovado pela banca em: 05/11/2020

BANCA EXAMINADORA



Prof.^a Dr.^a Daniela Zanini (UFFS/Chapecó)
Presidente e Orientadora



Prof.^a Dr.^a Andreia Machado Cardoso (UFFS/Chapecó)
Membro da Banca Avaliadora



Prof.^a Dr.^a Gabriela Gonçalves de Oliveira (UFFS/Chapecó)
Membro da Banca Avaliadora

RESUMO

Introdução: A dor é um dos sintomas mais comuns e graves apresentados por pacientes oncológicos e, tradicionalmente, é tratada com analgésicos opioides. Nesse contexto, a constipação intestinal induzida por opioide é uma reação adversa frequente e ocorre pela ação agonista dos fármacos em receptores opioides μ_2 , presentes no trato gastrointestinal. A ação da morfina nesses receptores altera a motilidade intestinal basal, dificultando o trânsito do intestino, sendo esse um efeito que afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes e diminui a adesão ao tratamento medicamentoso. **Objetivos:** Ante o exposto, o presente estudo teve como objetivo analisar, retrospectivamente, os prontuários médicos de pacientes oncológicos que usavam morfina, a fim de identificar a prescrição combinada desse fármaco com um agente laxativo. **Metodologia:** Este estudo é baseado em uma abordagem qualitativa e quantitativa documental. A coleta dos dados ocorreu nos Ambulatórios 1 e 2 do Setor de Oncologia de um hospital de alta complexidade no oeste de Santa Catarina. Os dados coletados têm como base documental as cinco últimas prescrições contidas em prontuários de pacientes oncológicos, maiores de 18 anos, que foram atendidos entre 1º de julho a 30 de setembro de 2019, excluindo-se os que não tinham prescrição de morfina em nenhum dos cinco últimos atendimentos médicos. Os dados coletados abordam o gênero, idade, CID, posologia de morfina, a ausência ou presença de prescrição de laxante e, quando disponível, a posologia e classe farmacológica do laxante. Os dados foram tabelados no programa Excel e analisados estatisticamente. **Resultados:** Dos 108 prontuários analisados, 58,3% pertenciam a pacientes masculinos e os pacientes investigados tinham idade entre 20 e 89 anos, com idade média de 63 anos. A análise mostrou que 87% (94) dos pacientes não tinham prescrição de laxante associado à terapia analgésica com morfina. Dos 14 pacientes que faziam uso de laxante, 85,7% utilizavam lactulose. Os tumores mais frequentes foram os do trato gastrointestinal. 15,7% (17) dos casos se tratavam de tumores de reto, seguido pelos tumores de cólon com 13,9% (15) dos casos e os tumores de estômago com 11,1% (12) dos casos. **Discussão:** A dor é um sintoma prevalente na população oncológica, a qual é composta em sua maioria de homens acima dos 50 anos, e a constipação induzida pela morfina provoca prejuízos na capacidade funcional e bem-estar dos pacientes. A dor oncológica nos tumores do trato gastrointestinal é um sintoma muito característico, tanto pela fisiopatologia quanto pela localização anatômica do tumor, sendo necessário o tratamento concomitante e preventivo com fármacos laxativos, em especial a lactulose. Contudo, uma pequena porcentagem desses pacientes fazem uso concomitante de morfina e laxante, fato que pode estar agravando ainda mais a condição de saúde desses pacientes. **Conclusão:** A constipação induzida por opioide é um efeito adverso comum em pacientes oncológicos e infelizmente os dados apontam para um subdiagnóstico desse sintoma. Dessa forma, é importante que a equipe médica seja capacitada para realizar o diagnóstico precoce e o manejo adequado da constipação nesses pacientes.

Palavras-chave: Dor do Câncer. Morfina. Constipação Induzida por Opioides. Lactulose.

ABSTRACT

Introduction: Pain is one of the most common and graves symptoms by cancer patients and it is traditionally treated with opioid analgesics. In this context, the opioid-induced constipation is a frequent adverse reaction that occurs by agonist action of drugs on μ_2 opioid receptors present in the gastrointestinal tract. The action of morphine in these receptors alters the intestinal motility hindering intestinal transit, which is an effect that negatively affects patients quality of life and decreases adherence to drug treatment. **Objectives:** Given this, the present study aimed to retrospectively analyze the medical records of cancer patients who used morphine, in order to identify the combined prescription of this drug with a laxative agent. **Methodology:** This study is based on a qualitative and quantitative documentary approach. Data collection took place in Ambulatory 1 and 2 of the Oncology Sector of a highly complex hospital in western Santa Catarina. The data collected are based on the documental basis of the last five prescriptions contained in the medical records of cancer patients, over 18 years of age, who were attended between first of July and September 30th, 2019, excluding those who had no morphine prescription in any of the last five medical visits. The data collected address, gender, age, international classification of diseases, morphine dosage, the absence or presence of a laxative prescription and the dosage and pharmacological class of the laxative, when available. The data were tabulated in the Excel program and analyzed statistically. **Discussion:** Pain is a prevalent symptom in the oncology population, which is mostly composed of men over 50 years old, and the opioid-induced constipation causes damage in patients functional capacity and well-being. Oncological pain in tumors of the gastrointestinal tract is a very characteristic symptom, both because of the pathophysiology and the anatomical location of the tumor, requiring concomitant and preventive treatment with laxative drugs, especially lactulose. However, a small percentage of these patients use morphine concomitant of laxative, a fact that can further aggravating the health condition of these patients. **Conclusion:** Opioid-induced constipation is a common adverse effect in cancer patients and unfortunately the data point to an underdiagnosis of this symptom. In this way, it is important that the medical team is trained to carry out an early diagnosis and adequate management of constipation in these patients.

Keywords: Cancer Pain. Morphine. Opioid-Induced Constipation. Lactulose.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-Fluxograma ilustrando o processo de análise dos prontuários e os dados coletados....	13
Figura 2- Classificação dos pacientes por faixa etária e gênero.....	14
Figura 3- Frequência dos diagnósticos dos pacientes analisados, de acordo com o CID descrito em prontuário médico.....	15
Figura 4- Prescrições de morfina, administradas por via endovenosa, de acordo com a posologia.....	16
Figura 5- Relação dos pacientes com diagnóstico de câncer de cólon e reto de acordo com o gênero e a faixa etária	17

LISTA DE SIGLAS

AINE	Anti-inflamatórios não esteroidais
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CCR	Câncer colorretal
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Classificação Internacional de Doenças
EV	Endovenoso
M6G	Morfina-6-glicuronídeo
OMS	Organização Mundial da Saúde
SC	Subcutâneo
UFFS	Universidade Federal da Fronteira Sul
VO	Via Oral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 METODOLOGIA	12
3 RESULTADOS	13
4 DISCUSSÃO	18
5 CONCLUSÃO.....	24
REFERÊNCIAS.....	25

1 INTRODUÇÃO

A mais recente estimativa mundial apontou que, apenas no ano de 2018, as doenças neoplásicas tiveram aproximadamente 18,1 milhões de novos casos diagnosticados e levaram ao óbito cerca de 9,6 milhões de pessoas no mundo (BRAY et al., 2018). Já no Brasil, estudos indicam que entre o triênio de 2020-2022 ocorrerão por ano, em média, 625 mil novos casos de câncer (INCA, 2019).

Nesse contexto, a literatura tem demonstrado que 40 a 70% dos pacientes oncológicos apresentam dor como uma queixa principal e essa manifestação pode ser classificada como de origem nociceptiva, neuropática ou mista. Ela pode ser caracterizada também como aguda, relacionada a processos invasivos de diagnóstico e tratamento, ou crônica, normalmente ocasionada diretamente pelo tumor. Além disso, a dor oncológica é dependente da localização do tumor, da evolução da doença, da gravidade da patologia, da extensão do câncer e da presença ou não de metástases (MINSON, 2010).

Todo usuário do Sistema Único de Saúde do Brasil tem direito garantido de promoção, prevenção, proteção, tratamento e recuperação da sua saúde, inclusive no que diz respeito a medicações que possam aliviar a dor e o sofrimento (MS, 2009). A dor oncológica, que é descrita por muitos pacientes como “insuportável”, é uma condição altamente degradante, que ocasiona perda significativa na qualidade de vida do indivíduo porque é capaz de impedir a realização das atividades básicas diárias ou até mesmo dificultar processos simples de concentração. Por tudo isso, é visível a melhora funcional e emocional do paciente quando a dor é tratada adequadamente (EVERDINGEN et al., 2016), sendo comprovado, até mesmo, o aumento da sobrevivência dos pacientes que têm os eventos de dor minimizados (WIERMANN et al., 2015).

Contudo, é válido destacar que apesar de todos os benefícios obtidos através de um tratamento adequado da dor oncológica, ainda são registrados muitos casos de subtratamento, ou seja, a dosagem analgésica prescrita não condiz com o nível de dor, e isso se torna muito mais evidente nas populações mais vulneráveis (PORTENOY, 2019).

Segundo a Sociedade Americana de Clínica Oncológica, pacientes com dor moderada a intensa ou com dor crônica menos intensa, mas não responsiva a anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), devem ser tratados com um opioide. Em um estudo randomizado, foi evidenciada a possibilidade de reduzir a dor sentida pelos pacientes oncológicos, de forma significativa, utilizando-se até 30 mg de morfina por dia - dose considerada baixa. Ainda, pacientes que utilizam morfina têm demonstrado uma boa tolerabilidade e, até mesmo, um

efeito precoce no alívio da dor, quando comparado com o uso de outros opioides como codeína (ou tramadol) com ou sem acetaminofeno (BANDIERI et al., 2016). Ademais, em revisão da Cochrane, que utilizou 152 estudos, incluindo 13.524 pacientes, foi possível concluir que: “[...] 19 em cada 20 pessoas com dor moderada a grave, relacionada ao câncer, que recebem opioides e podem tolerá-los, devem ter essa dor reduzida a leve ou nenhuma dor dentro de 14 dias [...]” (WIFFEN et al., 2017, p.15).

Nesse sentido, também, o uso da morfina em baixas doses, nos pacientes oncológicos com dor moderada, obteve melhor resultado para analgesia quando comparado com o uso de opioides fracos (BANDIERI et al., 2016). Essa observação é devida ao potente efeito analgésico exercido pela morfina, que pode durar de 4 a 6 horas e que é proporcional à dose administrada. Não bastasse, esse opioide natural é muito bem absorvido no trato gastrointestinal e sua ação farmacológica pode iniciar dentro de 20 a 40 minutos (SILVA et al., 2020), fato que reforça a indicação dessa terapia como a primeira linha de opioide, na dose de 5mg a cada 4 horas, administrada via oral, para o tratamento da dor oncológica (VIGNAROLI et al., 2012).

Sabendo-se disso, é importante destacar que concomitantemente ao início do uso do opioide deve-se instituir a terapia laxativa (VIGNAROLI et al., 2012). A constipação intestinal induzida por opioides é caracterizada pela alteração da motilidade intestinal basal, desencadeada pelas ações agonistas da morfina em receptores opioides μ , presentes no trato gastrointestinal, que ocorre após o início da terapia ou após a alteração de classe do analgésico opioide (MORI et al., 2013; FARMER et al., 2018).

Infelizmente, a constipação em pacientes com câncer é geralmente tratada de forma inadequada, quer seja por não utilizar laxante associado, quer seja por não apresentar melhora dos sintomas mesmo com o seu uso (DRONEY et al., 2008). Nessa direção, um estudo avaliou, recentemente, a manifestação de constipação intestinal em pacientes oncológicos durante as duas primeiras semanas da terapia analgésica com opioides e concluiu que, aproximadamente, 50% dos pacientes apresentavam constipação precoce, mesmo em baixa dose de opioide (TOKORO et al., 2019).

É inegável que a qualidade de vida, em qualquer indivíduo, é fortemente afetada na presença dos sintomas de constipação intestinal, sendo ainda mais degradante em pacientes oncológicos. Os principais sintomas são dificuldade de evacuar e fezes endurecidas, que podem evoluir para desconforto e inchaço abdominal (HATSWELL; VEGTER, 2016). Nesse cenário, a constipação é a principal reação adversa relacionada ao uso de opioides, apresentando impactos negativos bastante significativos na qualidade de vida dos pacientes e na capacidade de realizar atividades do cotidiano - fato que dificulta a adesão ao tratamento da dor. Os

principais fatores relacionados à constipação induzida por opioides são: a) a exposição ao fármaco por tempo prolongado; b) o uso de altas doses terapêuticas e; c) a ausência de terapia laxativa concomitante (VEIGA et al., 2018).

As atuais diretrizes deixam clara a necessidade de iniciar concomitantemente a terapia laxativa e o uso de analgésicos opioides, contudo, essa recomendação nem sempre é seguida na clínica médica (SKOLLERUD et al., 2013). Ademais, outra recomendação é de que havendo presença de sintomas de constipação intestinal seja instituída terapia intensiva com laxante imediatamente, pois o tratamento adequado reduz as chances de internação hospitalar (NEEFJES et al., 2019). Lamentavelmente, outro fator relevante é o subdiagnóstico da constipação intestinal induzida por opioides, o que dificulta seu tratamento eficaz.

No que diz respeito aos fármacos laxativos, o seu uso é indicado preventivamente em pacientes assim que iniciam a terapia com opioides. A prescrição pode ser de forma isolada ou combinada, sendo as posologias indicadas: a) bisacodil 5 a 10 mg VO de 12/12h ou 8/8h; b) hidróxido de magnésio 10 a 20 mL de 12/12h ou 8/8h; c) compostos fitoterápicos à base de sene ou cáscara sagrada; d) laxativos à base de polietilenoglicol e sais minerais; e) lactulose 10 a 20 mL de 12/12h ou 8/8h e; f) óleo mineral 10 a 20 mL de 12/12h (MS, 2013).

Os agentes procinéticos e agonistas colinérgicos são bastante utilizados na prática clínica, embora um terço dos pacientes ainda assim necessitem de intervenção por via retal para a melhora da constipação. Ademais, geralmente a resposta terapêutica é superior com a administração de antagonistas opioides, contudo, um obstáculo é a dificuldade de acesso a esses fármacos (TAMAYO; DIAZ-ZULUAGA, 2004). O Consenso Brasileiro de Constipação Intestinal Induzida por Opioide indica, em casos de pacientes que iniciaram o tratamento com opioide, a prescrição de laxante osmótico de 2 a 3 vezes por dia, preferencialmente lactulose ou polietilenoglicol (ABCP, 2009).

Sendo assim, tendo em vista: a) a elevada incidência de câncer na população; b) a dor oncológica que acomete os pacientes de maneira degradante; c) a necessidade da prescrição de analgésicos opioides para pacientes com câncer e; d) a constipação intestinal ocasionada pelo uso desses fármacos, julga-se imprescindível a realização do presente trabalho que avaliou a prescrição combinada de morfina e laxantes em paciente oncológico, tendo em vista os impactos diretos que essa associação de fármacos têm na melhora da qualidade de vida e na redução da morbidade destes pacientes.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo qualitativo e quantitativo, descritivo, retrospectivo e documental, realizado no Setor de Clínica Oncológica de um Hospital de alta complexidade, no oeste catarinense, no período de outubro a dezembro de 2019. A coleta de dados ocorreu através da análise dos prontuários médicos dos pacientes ambulatoriais ou internados da Clínica Oncológica 1 e Clínica Oncológica 2 que receberam atendimento entre 1º de julho a 30 de setembro de 2019 - totalizando um período de 3 meses - e que estavam cadastrados no programa *G. HOSP* do hospital em questão.

Para essa pesquisa foram incluídos todos os pacientes oncológicos ambulatoriais ou internados que foram atendidos entre 1º de julho a 30 de setembro de 2019 na Clínica Oncológica 1 e Clínica Oncológica 2, maiores de 18 anos e de ambos os gêneros. Após essa seleção, excluiu-se os pacientes que não apresentavam prescrição de morfina em pelo menos uma das cinco prescrições mais recentes do seu prontuário, visando abranger o período pós quimioterápico de cada ciclo, visto que os protocolos quimioterápicos variam, em sua grande maioria, em torno de 4 a 6 ciclos.

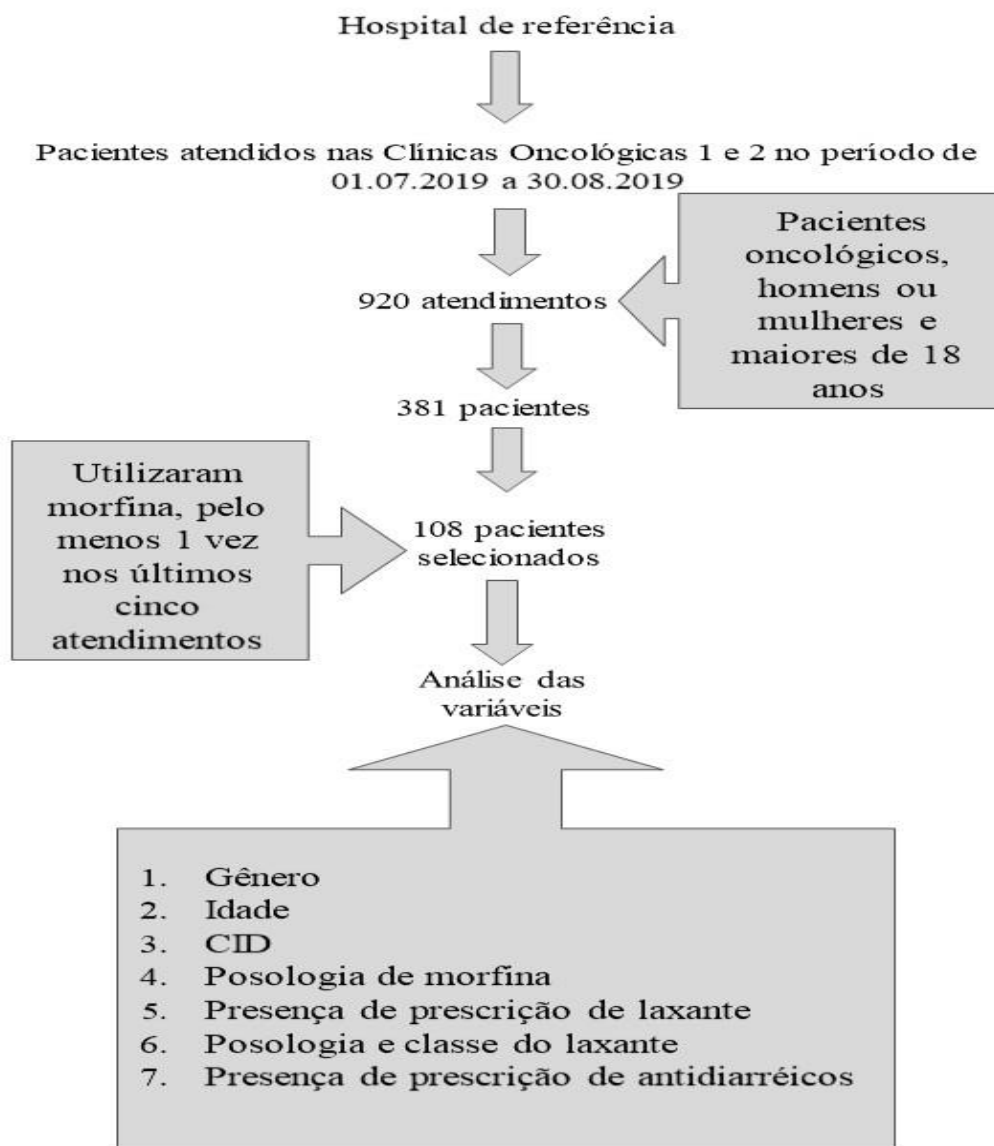
Após identificação dos pacientes que se encaixavam no perfil clínico-terapêutico pré-estabelecido, procedemos com a coleta de dados. Os dados coletados dos prontuários médicos dos pacientes foram: 1) o gênero; 2) a idade; 3) a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID); 4) a posologia de morfina; 5) a ausência ou presença de prescrição de laxante - e, quando disponível, a posologia e classe farmacológica do laxante; e 6) a presença de prescrição de fármaco antidiarreico.

Os dados coletados foram agrupados em um banco de dados do *Excel*, que viabilizou a construção de gráficos, possibilitando a análise estatística descritiva com o objetivo de verificar aspectos relevantes à pesquisa. As informações coletadas tiveram a garantia do sigilo que assegura a privacidade e o anonimato dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Ressalta-se que o projeto que deu origem ao presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética - CAAE: 17625819.2.0000.5564 e parecer nº 3.577.111 atendendo à Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde.

3 RESULTADOS

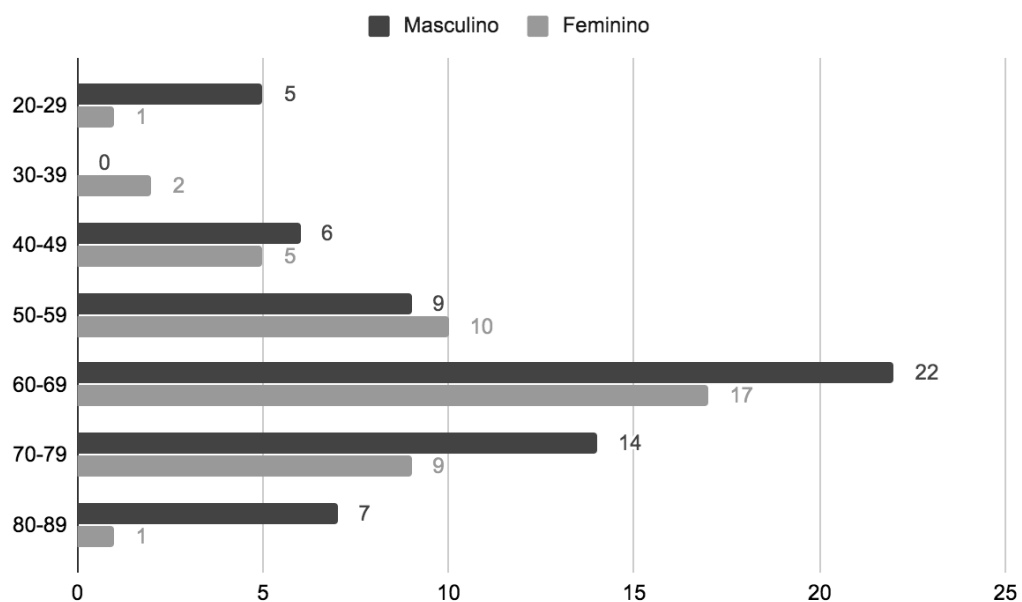
Durante o período de 1º de julho a 30 de outubro de 2019, foram identificados 920 atendimentos referentes a 381 pacientes assistidos nas Clínicas Oncológicas 1 e 2 no hospital de alta complexidade. Destes, 108 pacientes foram incluídos no presente estudo e tiveram os últimos cinco atendimentos relacionados nos prontuários médicos analisados. A Figura 1 ilustra, através de um fluxograma, o processo de seleção dos pacientes e busca das informações nos prontuários médicos.

FIGURA 1 - Fluxograma ilustrando o processo de análise dos prontuários e os dados coletados.



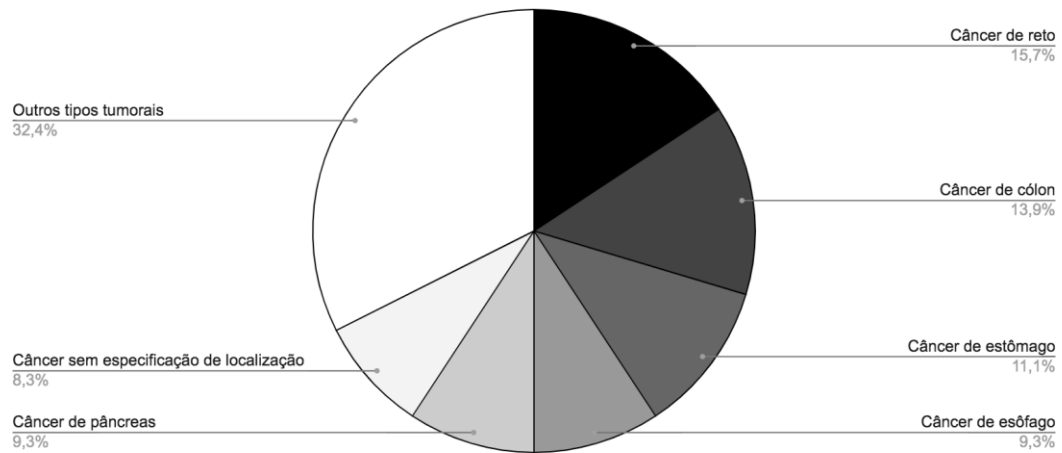
Pela análise dos prontuários, a maioria dos pacientes foram do sexo masculino, 63 (58,3%), enquanto 45 (41,7%) foram do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 20 a 89 anos, sendo 63 anos a idade média e a grande maioria dos pacientes investigados (75%) possuía idade entre 50 e 79 anos. Os dados sobre a classificação dos pacientes por gênero e faixa etária estão apresentados na Figura 2. Para ambos os gêneros a faixa etária com maior número de pacientes oncológicos que têm prescrição de morfina está entre 60-69 anos de idade, equivalente à 36,1% do total de pacientes analisados.

FIGURA 2 - Classificação dos pacientes por faixa etária e gênero.



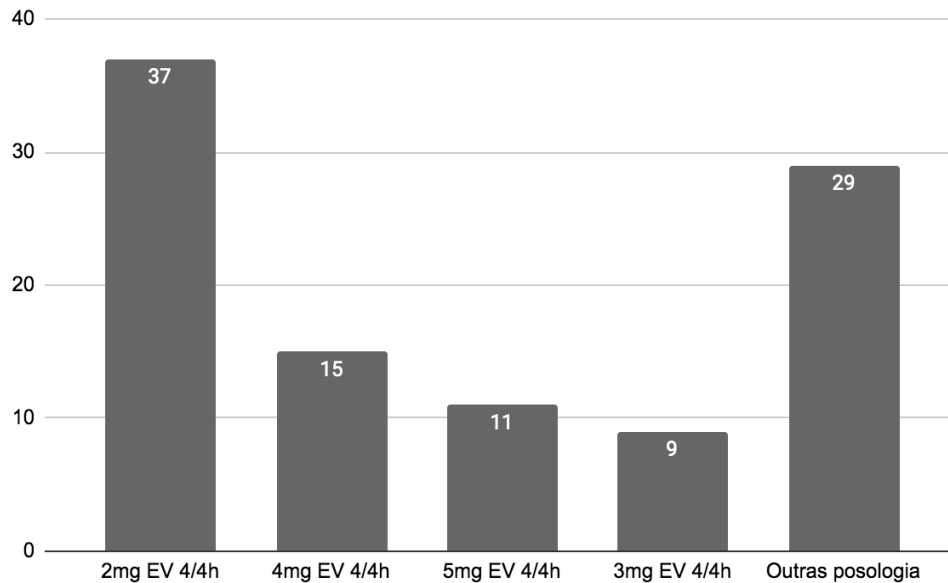
Em relação ao tipo tumoral, constatou-se que os tumores que acometem o trato gastrointestinal foram os mais incidentes na população estudada. O tumor primário mais frequente foi o de reto - com 17 casos (15,7%), seguido pelos tumores de cólon - com 15 casos (13,9%) e os tumores de estômago - com 12 casos (11,1%). Esses resultados estão apresentados na Figura 3.

FIGURA 3 - Frequência dos diagnósticos dos pacientes analisados, de acordo com o CID descrito em prontuário médico.



Sobre a prescrição de morfina, significativamente a maioria dos pacientes, 93,5% (101), fazia uso desse analgésico opioide por via endovenosa (EV), ao passo que 4,6% (5) dos pacientes faziam uso por via oral (VO) e apenas 1,8% (2) por via subcutânea (SC). Acerca da via de administração endovenosa de morfina, para todos os pacientes a forma de apresentação prescrita foi ampola de 10 mg/mL e a posologia mais frequente foi de 2 mg de morfina a cada 4 horas, perfazendo o total de 36% das prescrições avaliadas. A Figura 4 demonstra esses resultados. A administração por VO e SC foi notadamente baixa e por isso esses dados não foram expressos graficamente, mas foi verificado que por VO a posologia mais frequente foi de 1 comprimido de morfina de 30 mg a cada 4 horas e, por via SC, a dose de morfina mais recomendada foi de 4 mg a cada 4 horas e 5 mg a cada 6 horas.

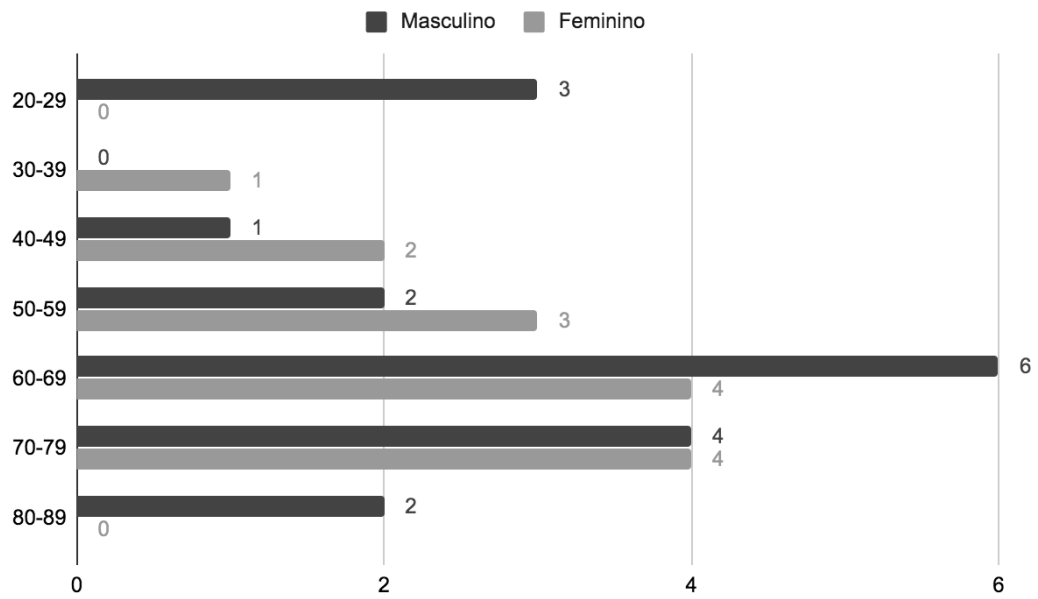
FIGURA 4 - Prescrições de morfina, administradas por via endovenosa, de acordo com a posologia (apresentação: ampola de 10 mg/mL). Nota: 100% de pacientes é referente aos 101 pacientes que utilizaram morfina na administração por via endovenosa.



Sobre a prescrição da terapia laxativa, apenas 14 (12,9%) pacientes apresentavam essa conduta terapêutica descrita nos prontuários e a lactulose foi o laxante mais prescrito, sendo recomendada para 85,7% (12) dos pacientes. A lactulose foi prescrita, em todos os casos, na concentração de 667mg/mL (frasco), 10mL por VO, sendo administrados para 10 (83,3%) pacientes a cada 8 horas e para 2 (16,6%) pacientes a cada 6 horas. Constatou-se ainda que 9 (8,3%) pacientes faziam uso de comprimidos de loperamida, um fármaco antidiarreico, de forma esporádica ou contínua na concentração de 2 mg.

Por fim, em análise sobre os dois tipos tumorais mais incidentes nesta pesquisa, câncer de reto e de cólon, 29,6% (32) dos pacientes tinham esses diagnósticos e, destes, 56,2% (18) eram do sexo masculino e 71,8% (23) dos pacientes com câncer de cólon ou reto tinham entre 50 a 79 anos, conforme pode ser observado pela análise da Figura 5. Além disso, entre os pacientes oncológicos com câncer de reto ou cólon apenas 2 (6,2%) pacientes faziam uso de laxante.

FIGURA 5 - Relação dos pacientes com diagnóstico de câncer de cólon e reto de acordo com o gênero e a faixa etária. Nota: 100% de pacientes é referente aos 32 pacientes que possuíam diagnóstico de câncer de cólon e reto.



4 DISCUSSÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) afirma que o câncer é uma das quatro principais causas de morte antes dos 70 anos na maior parte do mundo (BRAY et al., 2018). Além disso, o crescimento e envelhecimento populacional são alguns dos motivos que justificam o aumento da incidência e da mortalidade por doenças neoplásicas, mas não os únicos. Outros fatores como desenvolvimento socioeconômico e exposição a fatores de risco também ampliam essa discussão. Presume-se que durante o século 21 o câncer se tornará o maior empecilho para o aumento da expectativa de vida, sendo a causa de morte mais frequente (BRAY et al., 2018). A OMS divulgou em 2018 a expectativa mundial do câncer para o ano de 2040 e a perspectiva é que se tenha 29,5 milhões de casos, equivalente a um aumento de 63% nas próximas duas décadas (WHO, 2018).

Segundo estimativa mundial de 2018, a incidência de câncer no sexo masculino era responsável por 53% dos novos casos dessa patologia, sendo 15% maior que a incidência no sexo feminino (BRAY et al, 2018). Em nosso estudo também verificamos uma maior incidência de pacientes masculinos com diagnóstico de câncer atendidos nos Ambulatórios 1 e 2 da oncologia. Como podemos observar na Figura 2, na maioria dos estratos etários representados, o número de paciente masculinos foi superior aos femininos. Ademais, em estudo realizado na macrorregião sul de Minas, os pesquisadores também verificaram uma maior prevalência de tumores na população masculina, assim como os nossos resultados (PAIVA, 2020).

Além disso, em relação à idade dos pacientes, observou-se uma ampla faixa de distribuição etária entre os indivíduos investigados neste estudo. A idade dos pacientes variou dos 20 aos 89 anos, com aumento nos diagnósticos a partir dos cinquenta anos e predomínio na sexta década de vida (Fig. 2). Esse resultado reforça que a idade é um fator de risco para o desenvolvimento de tumores, fato que é potencializado pelas recomendações contidas nos protocolos de rastreio para, por exemplo, tumores de mama, cólon e reto, que preconizam início dos exames para detecção precoce desses tumores, em média, a partir da quinta década de vida (MS, 2010). Dessa forma nossos resultados estão de acordo com o descrito na literatura, pois 75% dos pacientes analisados enquadram-se na faixa de risco de 50-79 anos (Fig. 2), da mesma forma, 71,8% dos pacientes que tinham diagnóstico de câncer de cólon e reto também se encaixavam nesse estrato etário (Fig. 5), sendo assim, eram pacientes elegíveis para rastreamento.

Com relação ao tipo tumoral mais prevalente, de acordo com a Figura 3, verificou-se, em nossa análise, que os tumores de reto e de cólon, respectivamente foram os principais

diagnósticos confirmados. Apesar do câncer colorretal (CCR) mundialmente ser o terceiro mais prevalente (BRAY et al, 2018), em nosso estudo os tumores colorretais foram os mais incidentes (29,6% dos pacientes analisados). Este achado pode estar relacionado com os múltiplos fatores envolvidos no desenvolvimento do CCR dos quais podemos destacar o estilo de vida, a dieta e até mesmo a hereditariedade genética da população para síndromes que predisõem tal câncer (SANTOS JUNIOR et al., 2007; MACRAE, 2020b), fazendo com que a incidência desses tumores na população variem, consideravelmente, com os hábitos e o estilo de vida.

Da mesma maneira, na região sul, excluindo-se os tumores de pele não-melanoma, o CCR é o terceiro mais prevalente em homens (25,11/100 mil) e o segundo na população feminina (23,65/100 mil), além disso, estima-se que em 2020, 2.350 novos casos de CCR serão diagnosticados em Santa Catarina (INCA, 2019). Nossos resultados, então, reforçam essa tendência mundial e regional que mostra elevada incidência de tumores de cólon e de reto na população. Salientamos, contudo, que o desenho metodológico proposto para esses estudo pode ter influenciado na obtenção desse resultado final, uma vez que a identificação e busca dos pacientes oncológicos que utilizavam morfina no hospital de referência foi realizada a partir do sistema informatizado das Clínicas Oncológicas 1 e 2 do hospital (Fig. 1).

Ademais, intimamente relacionada com o desenvolvimento e a progressão das neoplasias, a dor é um dos sintomas mais comuns e de maior gravidade em pacientes oncológicos, principalmente em casos mais avançados, onde essa sintomatologia tem uma prevalência maior que 70% (TAI et al., 2016; FALLON et al., 2018). Em uma meta-análise, sobre a prevalência da dor em pacientes oncológicos, verificou-se que o sintoma está presente em várias etapas da doença, seja em casos avançados (66,4%), seja durante o tratamento (55%) e até mesmo após o tratamento curativo (39,3%) (EVERDINGEN, 2016). Em outro estudo evidenciou-se que em 68% dos casos a dor era diretamente relacionada à neoplasia e 18% em virtude do tratamento, sendo de origem somática ou visceral na grande maioria dos casos (GUTGSELL et al., 2003). Motivados por esses relatos literário, nosso estudo foi fundado na seleção de pacientes que realizavam tratamento da dor oncológica com opioides, como é possível visualizar através da análise da Figura 1.

Os mecanismos pelos quais a dor se manifesta nesses pacientes são extremamente complexos, envolvendo não somente o tumor em si, mas também a interação que ocorre entre as células cancerígenas, o tecido no qual elas estão inseridas, a inervação desses e também os processos inflamatórios decorrentes das ações do sistema imunológico de cada indivíduo (WORDLICZEK, 2013). Fisiopatologicamente a dor oncológica pode ser decorrente de

mecanismos nociceptivos ou neuropáticos. Com relação ao mecanismo nociceptivo, ele é estimulado quando há irritação dos nociceptores que estão presentes na pele, no tecido subcutâneo, nos músculos e no sistema esquelético-articular. Por outro lado, a dor neuropática está diretamente ligada a invasão dos tecidos pelo tumor ou pelo tratamento realizado, que podem desencadear a lesão de estruturas pertencentes ao sistema nervoso, tanto central quanto periférico. Esse tipo de dor costuma ser mal tolerada pelos pacientes e, na prática clínica, é de difícil controle (LEPPERT, 2016; FALLON et al., 2018).

É pertinente ressaltar, nesse ponto, que a apresentação clínica do CCR comumente cursa com dor, sendo um dos sintomas mais prevalentes. Segundo MACRAE (2020a) a dor abdominal é um dos achados que mais levam a colonoscopia diagnóstica para CCR, ficando atrás apenas de hematoquezia. Ainda, ela pode ocorrer em decorrência de tumor em qualquer sítio e sua manifestação deve-se principalmente a casos de obstrução parcial do fluxo colônico, disseminação para o peritônio e até mesmo perfuração intestinal, que podem desencadear uma peritonite generalizada (MOURA et al., 2020). Não nos surpreende assim que o maior número de pacientes que faziam tratamento da dor oncológica e que foram selecionados para este estudo tinham diagnóstico de câncer de cólon e reto, como fica evidente pela análise da Figura 3.

A literatura destaca que para o manejo da dor oncológica a primeira linha de analgésico opióide utilizado é a morfina, devido ao seu baixo custo e pela facilidade de administração, pois são diversas as formulações em que esse medicamento é encontrado (SCARBOROUGH; SMITH, 2018). De acordo com revisão sistemática organizada pela Cochrane (2016), que analisou 62 estudos com um total de 4.241 participantes, a morfina administrada por VO foi eficaz como analgésico na dor oncológica em mais de 90% dos pacientes, sendo assim, ela é o padrão-ouro para o tratamento da dor moderada a intensa (WIFFEN; WEE; MOORE, 2016).

Em nosso estudo, porém, como é possível observar na Figura 4, apenas 4,6% dos prontuários analisados contemplavam prescrição de morfina VO, enquanto que 93,5% dos pacientes faziam uso de morfina EV, pela recomendação médica e, apenas 1,8% utilizaram a via SC. Segundo FALLON e colaboradores (2018), quando o paciente apresenta dor intensa e tem urgência no alívio da dor, o uso da morfina parenteral está indicado por via SC ou EV. Quando a via SC for contra-indicada, como em casos de edema periférico, distúrbios de coagulação, circulação periférica deficiente, ou quando existe a necessidade de infundir grandes volumes e doses, a via EV se torna preferível (FALLON et al., 2018).

Associado à interpretação e análise desses resultados, é preciso salientar que os pacientes incluídos neste estudo foram atendidos em nível ambulatorial hospitalar, fato que possivelmente relaciona-se com a prescrição maciça de morfina por via EV. Em nível

hospitalar, há disponibilidade de pessoal treinado e capacitado para a administração de fármacos por essa via, havendo também a presença de equipamentos de suporte para casos de emergência, tudo isso colabora para a observação desses resultados no presente estudo.

Além disso, com relação à eficácia analgésica da morfina, segundo Lara-Solares e colaboradores (2017), 10mg de morfina parenteral são equianalgésicos à dose de 30mg de morfina oral. Como a morfina oral passa pelo metabolismo de primeira passagem hepático, a dose utilizada necessita ser maior, contudo, o efeito de primeira passagem origina o composto denominado morfina-6-glicuronídeo (M6G), o qual é quatro a seis vezes mais potente que o composto original, dessa forma atuando na redução da dor (KATZUNG, 2017).

Como mencionado anteriormente, a dor é um dos principais sintomas referidos pelos pacientes oncológicos, sendo amplamente manejada através do uso de morfina, que atua como agonista integral de receptores opioides μ , desenvolvendo ação analgésica pela ligação a receptores acoplados à proteína G - localizados no cérebro e na medula espinhal (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN 2010; KATZUNG, 2017). Contudo, não podemos deixar de relatar que náusea e constipação são também queixas muito frequentes nessa população (TAI et al., 2016; FALLON et al., 2018), pois estão entre os efeitos colaterais esperados em tratamentos com opioide, ou seja, efeitos do medicamento que podem ser tratados e até mesmo evitados (SCARBOROUGH; SMITH, 2018). A constipação induzida por opioides é devida a ação deste em receptores μ_2 periféricos no trato gastrointestinal (LACY et al., 2016), que resulta em diminuição da motilidade intestinal e aumento da reabsorção de água, promovendo retardo na passagem do bolo fecal pelo intestino e, conseqüentemente, intolerância do paciente a esse sintoma que, se não tratado, tende a piorar (KATZUNG, 2017).

Recentemente, os critérios de diagnóstico para distúrbios gastrintestinais foram atualizados, através dos critérios de Roma IV (DROSSMAN; HASLER, 2016), e neles a constipação induzida por opioides foi incluída entre os distúrbios funcionais do intestino (SIMREN; PALSSON; WHITEHEAD, 2017). O estudo desenvolvido por Gálvez e colaboradores (2014) apontou que 94,6% dos pacientes que fazem terapia com opioide apresentam algum sintoma de transtorno gastrointestinal, sendo o mais prevalente a constipação (66,4% dos casos). Outros efeitos adversos observados foram flatulência, dor ao defecar, distensão e dor abdominal, anorexia, náusea e vômitos, além de prejuízos no bem-estar, no humor e na qualidade de vida (GÁLVEZ et al., 2014). Esses dados evidenciam a importância e a necessidade da prescrição conjunta de morfina e laxantes para pacientes oncológicos.

Contudo, de modo contraditório ao descrito na literatura, em nossa investigação, do total de pacientes oncológicos que utilizavam morfina para o controle da dor oncológica, menos de

13% tinham orientações sobre o início da terapia profilática com laxante junto à prescrição do opioide. Esse dado nos remete à uma análise importante, visto que a literatura é enfática na relação entre a prevalência de constipação em pacientes oncológicos que usam morfina. Para fortalecer essa evidência, um estudo avaliou a prevalência de constipação em 274 pacientes oncológicos que usavam morfina, e observou que 72% dos pacientes apresentavam constipação, destes 73% faziam uso de laxantes, enquanto que 27% não utilizavam tratamento medicamentoso para constipação apesar de terem sintomas (DRONEY et al., 2008).

A Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer recomenda o tratamento da constipação em pacientes oncológicos através do uso de laxantes convencionais e que o uso de antagonistas dos receptores opioides μ , de ação periférica, devem sempre ser considerados em pacientes com constipação induzida por opioides. Além dessas recomendações a Associação destaca que: a) o paciente seja regularmente avaliado, com a finalidade de diminuir o subdiagnóstico, avaliar a etiologia da constipação e a eficácia do tratamento; b) o manejo seja realizado de forma individual, levando em conta características clínicas, preferências pessoais e comorbidades; c) as mudanças de estilo de vida são medidas bastante limitadas em pacientes oncológicos; d) se ocorrer constipação refratária ao tratamento laxativo de primeira linha, orienta-se adicionar ou mudar para outro laxante convencional ou medicamento especializado e; e) os pacientes que fazem uso de opioides devem receber terapia laxativa ou prescrição de um antagonista de opioide (DAVIES et al., 2019).

Não bastasse todos os prejuízos que a constipação induzida por opioides causa aos pacientes oncológicos, estudos recentes mostram que os pacientes que manifestam constipação durante o primeiro ano após o início da terapia com opioide necessitam, significativamente, de mais hospitalizações, consultas ambulatoriais, visitas a pronto-socorro, necessidade de cuidados paliativos e permanências em instalações de enfermagem relacionadas à dor quando comparado a pacientes sem constipação (FINE et al., 2018). Dessa forma, pacientes oncológicos com constipação geram altos custos para os sistemas públicos de saúde, quando comparado ao de paciente oncológicos sem constipação (TAKEMOTO et al., 2011). Em contrapartida, os pacientes quando são bem assistidos pela equipe de profissionais da saúde, recebem diagnóstico e tratamento adequado, apresentam uma melhor adesão à terapia medicamentosa e, conseqüentemente, apresentam uma melhor qualidade de vida (LIMA; PEREIRA, 2017).

Nossos resultados são corroborados pelos achados de Laugsand e colaboradores (2011), os quais mostram que, infelizmente, a maioria dos pacientes com câncer que fazem uso de opioides apresentam tratamento inadequado, ineficaz ou ausente para constipação, e isso é

reflexo do subdiagnóstico desse sintoma pelos profissionais de saúde (LAUGSAND et al., 2011).

Dos 13% de pacientes que tinham orientação para o uso de laxante, a lactulose foi o mais prescrito. Observamos que, para 85,7% dos pacientes, o laxante de escolha foi a lactulose e a posologia mais frequente foi de 10mL (667mg/mL), administrada por VO a cada 8 horas. A lactulose é um carboidrato prebiótico que estimula a proliferação de bactérias que atuam de forma benéfica ao trato gastrointestinal, ao mesmo tempo que inibe o crescimento de bactérias patogênicas (PANESAR; KUMARI, 2011). Esse laxante é seguro, sob o ponto de vista farmacológico, e é largamente utilizado no tratamento de constipação, pois o seu consumo por bactérias intestinais estimula a liberação de ácidos láctico, acético e fórmico, além de dióxido de carbono, o que aumenta a secreção de líquido para o lúmen intestinal e assim amolece as fezes, facilitando a defecação (SCHUMANN, 2002).

Como podemos observar na Figura 5, aproximadamente 30% dos pacientes estudados apresentavam diagnóstico de câncer do trato intestinal. Dados na literatura demonstram que pacientes com câncer do trato gastrointestinal apresentam maior prevalência de constipação do que outros pacientes oncológicos (TAI et al., 2016). Desafortunadamente, em nosso estudo, quando analisamos a frequência de pacientes com CCR que utilizam analgésico opioide e têm prescrição de laxante concomitante, a porcentagem de pacientes que fazem essa terapia conjunta atinge apenas 6,2% dos pacientes. Assim, apesar desses pacientes serem os mais frequentemente atendidos nos Ambulatórios 1 e 2 de Oncologia do hospital em questão e mesmo que a literatura aponte para uma maior incidência de constipação em pacientes com neoplasias intestinais, a prescrição combinada de morfina e laxante nos pacientes com CCR incluídos neste estudo é baixíssima e eles podem estar tendo sua queixa negligenciada pela equipe de saúde.

5 CONCLUSÃO

A constipação é um problema muito frequente entre pacientes oncológicos que utilizam morfina para o controle da dor. Esse sintoma tem grande influência na qualidade de vida e nas atividades diárias dos pacientes, assim como na gestão de saúde, já que promove aumento da morbidade, reduz a adesão ao tratamento medicamentoso e aumenta a procura pelos serviços de saúde e o custo total do tratamento. Uma maneira de diminuir a incidência de constipação induzida pela morfina nesses pacientes é ter uma equipe capacitada para realizar diagnóstico de constipação e fornecer tratamento adequado, que avalie o paciente de forma regular e associe a medicação analgésica à terapia laxativa. Infelizmente, os resultados que obtivemos demonstram que esse efeito adverso do opioide pode estar sendo subdiagnosticado, podendo interferir de forma negativa na qualidade de vida dos pacientes oncológicos.

REFERÊNCIAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CUIDADOS PALIATIVOS. Consenso Brasileiro de Constipação Intestinal Induzida por Opióide. *Revista Brasileira de Cuidados Paliativos*, 2009.
- BANDIERI, E. et al. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. **Journal of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 34, n. 5, p.436-442, 2016.
- BRAY, F. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International Journal of Cancer**, [s.l.], v. 144, n. 8, p. 1941-1953, 2018.
- BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN B. C. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12ª edição. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 2012, 240 p.
- DAVIES, A. et al. MASCC recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer. **Supportive Care in Cancer**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 23-33, 2019.
- DRONEY, J. et al. Constipation in cancer patients on morphine. **Supportive Care in Cancer**, [s.l.], v. 16, n. 5, p.453-459, 2008.
- DROSSMAN, D. A.; HASLER, W. L.. Rome IV - Functional GI Disorders: disorders of gut-brain interaction. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 150, n. 6, p. 1257-1261, 2016.
- EVERDINGEN, M. H. J. V. D. B. et al. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: systematic review and meta-analysis. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 51, n. 6, p. 1070-1090, 2016.
- FALLON, M. et al. Management of cancer pain in adult patients: esmo clinical practice guidelines. **Annals of Oncology**, [S.L.], v. 29, p. 166-191, 2018.
- FARMER, A. et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of opioid-induced constipation. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, [s.l.], v. 3, n. 3, p. 203-212, 2018.
- FINE, P. G. et al. Impact of opioid-induced constipation on healthcare resource utilization and costs for cancer pain patients receiving continuous opioid therapy. **Supportive Care in Cancer**, [s.l.], v. 27, n. 2, p. 687-696, 2018.
- GÁLVEZ, R. et al. Prevalencia y severidad de la disfunción intestinal inducida por opioides. **Atención Primaria**, [s.l.], v. 46, n. 1, p. 32-39, 2014.
- GUTGSELL, T. et al. A prospective study of the pathophysiology and clinical characteristics of pain in a palliative medicine population. **American Journal of Hospice & Palliative Care**. [s.l.], p. 140-148, 2003.

HATSWELL, A.J., VEGTER, S. Measuring quality of life in opioid-induced constipation: mapping EQ-5D-3 L and PAC-QOL. **Health Economics Review**, v. 6, n. 14, 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.
Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2019.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica (Lange)**. 13. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2017.

LACY, B. E. et al. Bowel Disorders. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 150, n. 6, p. 1393-1407, 2016.

LARA-SOLARES, A. et al. Latin-American guidelines for cancer pain management. **Pain Management**, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 287-298, jul. 2017.

LAUGSAND, E. A. et al.. Inadequate symptom control in advanced cancer patients across Europe. **Supportive Care in Cancer**, [s.l.], v. 19, n. 12, p. 2005-2014, 2010.

LEPPERT, W. Pathophysiology and clinical characteristics of pain in most common locations in cancer patients. **Journal of Physiology and Pharmacology**. S.L, p. 787-799. dez. 2016.

LIMA, M. B.; PEREIRA, M. C. A.. Constipação intestinal em pacientes tratados com opióides: uma revisão integrativa. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, [s.l.], v. 30, n. 2, p. 275-282, 2017.

MACRAE, F. A. (2020). Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. In K. K. TANABE (Ed.) **UpToDate**. Waltham, Mass.: UpToDate, 2020a.

MACRAE, F. A. (2020). Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. In R. GOLDBERG; D. SERES; D. SAVARESE (Ed.). **UpToDate**. Waltham, Mass.: UpToDate, 2020b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **SÉRIE A. NORMAS E MANUAIS TÉCNICOS CADERNOS DE ATENÇÃO PRIMÁRIA, N. 29: Rastreamento**. Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2010. 95 p. Disponível em:
https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_primaria_29_rastreamento.pdf. Acesso em: 12 ago. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Caderno de Atenção Domiciliar: Volume 2**. Brasília, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PORTARIA Nº 1.820: Dispõe sobre os direitos e deveres dos usuários da saúde**. 2019.

MINSON, F. P.; **II Consenso Nacional de Dor Oncológica**. 1.ed. São Paulo: EPM- Editora de Projetos, 2010.

MORI, T. et al. Mechanisms That Underlie μ -Opioid Receptor Agonist-Induced Constipation: Differential Involvement of μ -Opioid Receptor Sites and Responsible Regions. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [s.l.], v. 347, n. 1, p. 91-99, 2013.

MOURA, S. F. et al. Padrão Sintomatológico em Pacientes do Câncer Colorretal de acordo com a Idade. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [s.l.], v. 66, n. 1, p. 139-144, 2020.

NEEFJES, E. C. W. et al. Optimal treatment of opioid induced constipation in daily clinical practice – an observational study. **BMC Palliative Care**, [s.l.], v. 18, n. 1, 2019.

PAIVA, E. M. C. et al . Perfil dos atendimentos oncológicos de uma macrorregião de saúde brasileira. *av.enferm.*, Bogotá , v. 38, n. 2, p. 149-158, Aug. 2020 . Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-45002020000200149&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 27 jul. 2020.

PANESAR, P. S.; KUMARI, S. Lactulose: Production, purification and potential applications. **Biotechnology Advances**, [s.l.], v. 29, p. 940-948, 2011.

PORTENOY, R. K. Cancer pain management: General principles and risk management for patients receiving opioids. **UpToDate**, maio. 2020. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com/contents/cancer-pain-management-general-principles-and-risk-management-for-patients-receiving-opioids> (Acesso em março, 2020)

SANTOS JUNIOR, J. C. M. et al. Câncer ano-reto-cólico: aspectos atuais ii - câncer colorretal - fatores de riscos e prevenção. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, [s.l.], v. 27, n. 4, p. 459-473, dez. 2007.

SCARBOROUGH, B. M.; SMITH, C. B. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. **Ca: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 3, p. 182-196, 2018.

SCHUMANN, C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. **European Journal of Nutrition**, [s.l.], v. 41, n. 1, p. 17-25, 2002.

SILVA, L. J. et al. The use of opioids in the treatment of oncologic pain in the elderly. **Brazilian Journal of Pain**, [s.l.], v. 3, n. 1, p. 63-72, 2020.

SIMREN, M.; PALSSON, O. S.; WHITEHEAD, W. E.. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: implications for clinical practice. **Current Gastroenterology Reports**, [s.l.], v. 19, n. 4, 2017.

SKOLLERUD, L.M. et al. Laxative prescriptions to cancer outpatients receiving opioids: a study from the Norwegian prescription database. **Supportive Care in Cancer**, [s.l.], v. 21, n. 1, p. 67-73, 2013.

TAI, S. et al. Symptom severity of patients with advanced cancer in palliative care unit: longitudinal assessments of symptoms improvement. **BMC Palliative Care**, [S.L.], v. 15, n. 1, 2016.

TAKEMOTO, M. L. S. et al. Health Care Resource Use and Costs in Opioid-Treated Patients with and without Constipation in Brazil. **Value in Health**, [s.l.], v. 14, n. 5, p. 78-81, 2011.

TAMAYO, A.; DIAZ-ZULUAGA, P.. Management of opioid-induced bowel dysfunction in cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, [s.l.], 2004.

TOKORO, A. et al. Incidence of opioid-induced constipation in Japanese patients with cancer pain: A prospective observational cohort study. **Cancer Medicine**, [s.l.], v. 8, n. 10, p. 4883-4891, 2019.

VEIGA, D. R. et al. Incidence and Health Related Quality of Life of Opioid-Induced Constipation in Chronic Noncancer Pain Patients: A Prospective Multicentre Cohort Study. **Pain Research and Treatment**, [s.l.], v. 2018, p. 1-11, 2018.

VIGNAROLI, E. et al. Strategic Pain Management: The Identification and Development of the IAHPC Opioid Essential Prescription Package. **Journal of Palliative Medicine**, [s.l.], v. 15, n. 2, p. 186-191, 2012.

WIERMANN, E. G. et al. Consenso Brasileiro sobre Manejo da Dor Relacionada ao Câncer. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, São Paulo, v. 10, n. 38, p. 132-143, 2015.

WIFFEN, P. J. et al. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, p. 15, 2017.

WIFFEN, P. J; WEE, B; MOORE, R. A. Oral morphine for cancer pain. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S.L.], v. 4, n. 4, p. 1-122, 22 abr. 2016.

WORDLICZEK, J, ZAJACZKOWSKA, R. Mechanisms in cancer pain. In: **Cancer Pain**. Hanna M, Zylisz B, (eds.). London, p. 47-70, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer Tomorrow**. 2018. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/tomorrow/home>>. Acesso em: 27 ago. 2020.