

DOI: 10.35621/23587490.v12.n1.p30-41

## **ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO DA CONSTIPAÇÃO INDUZIDA POR OPIOIDES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

### *THERAPEUTIC APPROACHES IN THE TREATMENT OF OPIOID-INDUCED CONSTIPATION: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW*

Laécio Trajano de Sales<sup>1</sup>

**RESUMO:** A dor figura como uma das causas mais prevalentes de incapacidade e sofrimento em pacientes oncológicos e em cuidados paliativos. O manejo eficaz desse sintoma frequentemente requer a utilização de analgésicos opioides, reconhecidos por sua elevada eficácia no controle algico. Contudo, tais fármacos apresentam efeitos colaterais que, não raro, comprometem de maneira expressiva a qualidade de vida dos indivíduos em tratamento. Dentre as reações adversas, destaca-se a constipação induzida por opioides (CIO), um dos efeitos mais prevalentes e debilitantes. Deste modo, este estudo apresenta como objetivo investigar na literatura as principais terapias farmacológicas utilizadas no manejo da constipação induzida por opioides. Quanto à metodologia, realizou-se, entre outubro e dezembro de 2024, um levantamento de publicações científicas nas bases de dados eletrônicas Medical Literature Analysis and retrieval System Online via US National Library of Medicine - National Institutes of Health (Medline/Pubmed), por meio de descritores específicos, que indicassem investigação em pacientes oncológicos ou em cuidados paliativos em tratamento com uso de opioides e com desfecho clínico de constipação induzida por opioides. Os resultados deste estudo indicam que a constipação induzida por opioides (CIO) é uma condição prevalente, afetando significativamente pacientes que utilizam opioides para controle da dor. As terapias farmacológicas emergem como a principal estratégia para o manejo dessa condição, com destaque para os antagonistas de receptores opioides de ação periférica (PAMORAs), como metilnaltrexona, naldemedina e naloxegol. Estes agentes apresentaram eficácia superior, aumentando a frequência de evacuações espontâneas e aliviando sintomas de forma segura e bem tolerada. A utilização desses medicamentos é especialmente indicada em casos em que a terapia tradicional com uso de laxantes se mostra insuficiente, reafirmando sua relevância no manejo da CIO e na promoção do bem-estar dos pacientes. Portanto, a CIO é o efeito colateral mais comum em pacientes em uso de opioides. Mudanças no

---

<sup>1</sup> Médico com graduação em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande. Residente de Medicina de Família e Comunidade pela Escola de Saúde Pública da Paraíba - ESP-PB, e-mail: laeciosales@gmail.com.

estilo de vida e uso de laxantes convencionais são a primeira linha de tratamento. Quando esta abordagem não funciona, lança-se mão de medicamentos que atuam nos mecanismos fisiopatológicos do problema, como os antagonistas de receptores opioides de ação periférica (PAMORAs).

**Palavras-chave:** Constipação induzida por opioides; Cuidados paliativos; Laxantes; Antagonistas narcóticos.

**ABSTRACT:** *Pain is one of the most prevalent causes of disability and suffering among oncology patients and those receiving palliative care. The effective management of this symptom often necessitates the use of opioid analgesics, renowned for their high efficacy in pain control. However, these drugs are associated with side effects that frequently compromise the quality of life of individuals undergoing treatment. Among these adverse reactions, opioid-induced constipation (OIC) stands out as one of the most prevalent and debilitating effects. This study aims to investigate the primary pharmacological therapies employed in the management of opioid-induced constipation, as reported in the literature. Regarding methodology, a systematic review of scientific publications was conducted between October and December 2024 using electronic databases, specifically the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online via the US National Library of Medicine - National Institutes of Health (Medline/PubMed). Specific descriptors were employed to identify studies involving oncology or palliative care patients undergoing opioid therapy with clinical outcomes related to OIC. The results of this study indicate that opioid-induced constipation is a prevalent condition, significantly affecting patients using opioids for pain control. Pharmacological therapies emerge as the primary strategy for managing this condition, with peripheral opioid receptor antagonists (PAMORAs) such as methylnaltrexone, naldemedine, and naloxegol showing particular promise. These agents demonstrated superior efficacy by increasing the frequency of spontaneous bowel movements and alleviating symptoms safely and effectively. The use of these medications is especially recommended in cases where traditional laxative therapy proves insufficient, underscoring their importance in the management of OIC and in promoting patient well-being. In conclusion, OIC is the most common side effect among patients receiving opioid therapy. Lifestyle modifications and the use of conventional laxatives constitute the first-line treatment. When these approaches fail, medications targeting the pathophysiological mechanisms of OIC, such as PAMORAs, are employed.*

**Keywords:** *Opioid-induced constipation; Palliative care; Laxatives; Narcotic antagonists.*

## **INTRODUÇÃO**

A dor é um dos motivos mais frequentes de incapacidade e sofrimento de pacientes com patologia oncológica, interferindo diretamente sobre a qualidade de vida desses indivíduos. Ela representa uma das queixas mais comuns e um dos eventos mais temidos entre os pacientes com câncer (BRASIL, 2001). A prevalência da dor sentida por essas pessoas aumenta conforme a progressão da doença, sendo estimada em 25% para aqueles recém-diagnosticados, 33% para aqueles em tratamento ativo e maior que 75% para aqueles com doença avançada (Swarm, 2013).

O controle da dor oncológica é um tema que ainda gera desafios para os sistemas de saúde e provoca grandes questionamentos na comunidade médico-científica, uma vez que o alívio da dor não é apenas uma possibilidade, mas um compromisso profissional, ético e moral para amenizar o sofrimento desses indivíduos (Schwengber, 2017). Destaque-se também a importância desses cuidados para pacientes em tratamento oncológico, em razão do desconforto ocasionado pelo próprio tratamento e pelas características da neoplasia. Tratar bem a dor do paciente oncológico significa lançar mão de analgésicos opioides, eles são a pedra angular neste processo (Nascimento; Sakata, 2011).

Embora altamente eficazes no controle da dor, uma série de efeitos colaterais estão associados ao seu uso. A constipação é um efeito colateral potencialmente debilitante e, com raras exceções, é uma complicação universal da terapia com esta classe de fármacos. Além do impacto negativo na qualidade de vida, que se torna demasiadamente incômoda para pacientes que já lidam com tantos outros desconfortos, pode levar a dificuldades com a terapia e, conseqüentemente, ao controle inadequado da dor (Candrilli; Davis; Iyer, 2009).

As estratégias terapêuticas para o manejo da constipação induzida por opioides são baseadas em combinações de intervenções farmacológicas e não farmacológicas, o tratamento de primeira linha consiste na utilização de laxantes convencionais, que podem ser subdivididos em agentes osmóticos (magnésio,

lactulose, polietilenoglicol), laxantes estimulantes (bisacodil, senna), e agentes de volume (metilcelulose, psyllium). Além disso, o aumento da ingestão de líquidos e fibras dietéticas associados à prática de atividade física, para aqueles que têm condições físicas de fazê-lo, podem oferecer benefícios na redução dos sintomas. Outra alternativa é o tratamento com antagonistas de receptores opioides como a naldemedina, nalexegol ou metilnaltrexona, que admitem o uso concomitante ao opioide, promovendo a melhora da função intestinal, sem anular seu efeito analgésico (Drewes *et al.*, 2016).

Considerando a relevância da constipação induzida por opioides (CIO) como uma complicação comum e debilitante, especialmente em pacientes em cuidados paliativos, este trabalho visa reunir as boas práticas e as evidências mais recentes sobre o manejo da CIO. A abordagem eficaz dessa condição é essencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, aliviando sintomas como desconforto abdominal e dor, além de reduzir complicações associadas. Ao traduzir as mensagens científicas mais relevantes, o estudo contribui diretamente para a prática clínica, proporcionando subsídios para uma abordagem terapêutica mais eficaz e segura no tratamento da CIO.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo é uma revisão integrativa da literatura, método que busca identificar, selecionar e integrar informações relevantes a respeito de um determinado tema, a fim de sintetizar os conhecimentos existentes sobre ele. A revisão integrativa da literatura permite uma análise mais aprofundada e abrangente dos estudos relacionados ao tema em questão, possibilitando a incorporação da aplicabilidade e dos resultados desses estudos na prática clínica (Souza; Silva; Carvalho, 2010).

Dessa forma, para elaboração deste trabalho, foi estabelecida a seguinte questão norteadora: “Quais são as principais terapias farmacológicas baseadas em evidências para o manejo da constipação induzida por opioides em pacientes oncológicos e em cuidados paliativos?”

Portanto, foi realizado um levantamento de publicações científicas entre outubro e dezembro de 2024 nas bases de dados eletrônicas Medical Literature Analysis and retrieval System Online via US National Library of Medicine - National Institutes of Health (Medline/Pubmed), utilizando os descritores indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS): "Laxatives OR Narcotic Antagonists" AND "Opioid-Induced Constipation" AND "Palliative Care", publicados entre 2020 e 2024, disponibilizados integralmente na plataforma *on-line*, que apresentavam investigações em pacientes oncológicos ou cuidados paliativos em tratamento com opioides e com desfecho clínico de constipação induzida por opioides.

Com o objetivo de garantir a qualidade e a relevância dos dados incluídos na análise, foram escolhidos os limitadores de pesquisa (textos completos gratuitos, no período de 5 anos, estudos apenas com humanos).

Na etapa de triagem dos estudos, foi realizada uma leitura seletiva dos artigos recuperados, iniciando-se pela revisão dos títulos e resumos. Posteriormente, uma leitura integral e uma análise rigorosa dos critérios de elegibilidade, incluindo avaliações exploratórias, analíticas e interpretativas, buscando-se obter uma compreensão mais detalhada do assunto em questão.

Além disso, ficou estabelecido que seriam descartados da seleção aqueles artigos que se relacionavam a estudos envolvendo animais, bem como aqueles que apresentavam informações incompletas ou que não estavam disponíveis nas fontes consultadas. Foram desconsiderados também estudos que não abordavam o uso de opioides ou que não tinham como desfecho a constipação induzida por opioides. Adicionalmente, foram rejeitados resumos, relatos de casos, opinião de especialistas, artigos com duplicidade, estudos em andamento, bem como estudos de revisão que não possuíam uma metodologia claramente definida e adequada.

A partir daí, uma análise crítica rigorosa foi realizada e os artigos com maior relevância científica foram selecionados para compor o objeto de discussão deste trabalho.

Este estudo não demandou aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, pois utilizou exclusivamente dados de acesso público, não envolvendo documentos que exigissem confidencialidade ética.

## **RESULTADOS**

A constipação induzida por opioides (CIO) é uma condição prevalente e debilitante que afeta significativamente pacientes com câncer em uso de opioides para controle da dor, prejudicando tanto a qualidade de vida quanto o manejo eficaz da dor. Diversos estudos têm explorado estratégias de manejo para essa condição, com enfoque especial na eficácia de tratamentos farmacológicos, como os antagonistas de receptores opioides de ação periférica (PAMORAs) e o uso de laxantes tradicionais.

No estudo de Higashibata *et al.* (2023), uma análise de dados hospitalares no Japão revelou ampla utilização de laxantes para CIO, embora com grande variabilidade na escolha e combinação, indicando a necessidade de terapias mais personalizadas. A eficácia do uso profilático de laxantes foi destacada por Alnaeem e Ahmad (2022), que observaram redução na gravidade da constipação e melhora na qualidade de vida dos pacientes que receberam essas intervenções preventivas. Contudo, ambos os estudos enfatizam a ausência de um padrão uniforme no manejo clínico da CIO.

Os PAMORAs emergem como a principal inovação terapêutica para o tratamento da CIO. Estudos como os de Hamano *et al.* (2024) e Naya *et al.* (2023) confirmaram a eficácia e segurança da naldemedina em reduzir sintomas de CIO em pacientes oncológicos, com melhora significativa na frequência de evacuações espontâneas. De maneira semelhante, Dols *et al.* (2023) demonstraram a ação prolongada do naloxegol no alívio dos sintomas da CIO e na melhora da qualidade de vida. Esses achados foram reforçados por Ostan *et al.* (2021), que destacaram o impacto positivo do naloxegol na funcionalidade intestinal e na qualidade de vida de pacientes com câncer avançado, reforçando seu papel como uma opção eficaz e duradoura.

A metilnaltrexona também apresentou resultados promissores. Chamberlain *et al.* (2021) compararam sua eficácia em pacientes com e sem câncer, evidenciando bom perfil de segurança e eficácia em ambos os grupos. Além disso, Liao, Slatkin e Stambler (2021) investigaram os efeitos centrais da metilnaltrexona em pacientes com

CIO, destacando que a idade pode influenciar na resposta terapêutica, mas sem comprometer a segurança ou eficácia do tratamento, reforçando seu papel como uma opção viável em diferentes perfis de pacientes.

O estudo de Candy *et al.* (2022), uma revisão sistemática, atestou a importância de integrar tratamentos farmacológicos baseados em evidências ao manejo da CIO. No entanto, também sublinhou a necessidade de mais pesquisas que avaliem a longo prazo a segurança e a eficácia dos PAMORAs, especialmente em contextos de cuidados paliativos. Essa necessidade é validada por Almouaalamy (2021), que destacou o impacto significativo da CIO em pacientes com câncer avançado, enfatizando que tratamentos inadequados podem agravar o sofrimento e comprometer ainda mais a qualidade de vida nesses indivíduos. A revisão de De Giorgio *et al.* (2021) ecoou essa perspectiva, recomendando uma abordagem multidisciplinar que combine laxantes e PAMORAs para otimizar os resultados clínicos, destacando que intervenções individualizadas são cruciais para atender às complexas demandas dos pacientes em cuidados paliativos.

Estudos mais específicos destacaram particularidades no manejo da CIO em subgrupos de pacientes. Harada *et al.* (2021) observaram que pacientes com câncer gastrointestinal apresentavam maior prevalência e gravidade de constipação, demandando intervenções mais agressivas. Kamiya *et al.* (2023) focaram no uso da naldemedina em pacientes com câncer hepatobiliopancreático, reforçando a eficácia do tratamento, embora apontando para a necessidade de mais estudos nessa população.

O uso profilático dos PAMORAs também foi analisado por Ozawa *et al.* (2023), que identificaram que a naldemedina ainda não é amplamente adotada nessa abordagem preventiva, apesar de seus potenciais benefícios. Por outro lado, Kessoku *et al.* (2024) compararam a naldemedina ao óxido de magnésio como terapia de primeira linha, demonstrando superioridade do primeiro na redução dos sintomas de CIO.

Por fim, Novak *et al.* (2021) exploraram a aplicação dos PAMORAs em crianças com CIO, destacando sua eficácia e segurança, indicando seu potencial como opção terapêutica para esse grupo etário.

Os achados desses estudos apontam para a necessidade de um manejo mais estruturado e baseado em evidências no tratamento da CIO. Embora tratamentos farmacológicos como naldemedina, naloxegol e metilnaltrexona tenham demonstrado eficácia na redução dos sintomas e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, a falta de protocolos padronizados e a variabilidade nas práticas clínicas ainda representam desafios. A elaboração de diretrizes específicas, considerando as particularidades de cada paciente e as evidências disponíveis, é essencial para otimizar o cuidado a pacientes oncológicos e em cuidados paliativos.

Para sintetizar os achados, foi elaborado o Quadro 1, que reúne as informações dos artigos analisados, incluindo autor, ano de publicação, tipo de estudo, população, intervenção avaliada e resultados.

**QUADRO 1:** Detalhamento das publicações

Autor/Ano	Tipo do estudo	População/ Contexto	Intervenção avaliada	Resultados
Alnaeem; Ahmad, 2022.	Estudo quase experimental	Pacientes em uso de opioides	Laxantes preventivos	Redução da gravidade da constipação e melhora da qualidade de vida.
Higashibata <i>et al.</i> , 2023.	Estudo observacional retrospectivo	Pacientes oncológicos com CIO	Laxantes e intervenções combinadas	Identificação de padrões de uso real, destacando lacunas na adoção de terapias avançadas, como PAMORAs.
De Giorgio <i>et al.</i> , 2021.	Revisão técnica (Consenso de especialistas)	Discussão geral sobre CIO em pacientes em uso de opioides	Laxantes osmóticos, estimulantes e PAMORAs	Sugere laxantes como primeira linha; PAMORAs em casos refratários; Procinéticos e secretagogos como alternativas.
Almouaalam y, 2021.	Estudo de revisão	Adultos em cuidados paliativos	PAMORAs	Efetivos em casos refratários, com abordagem personalizada e melhora significativa do bem-estar.
Candy <i>et al.</i> , 2022.	Revisão sistemática e meta-análise	Pacientes com câncer e/ou em cuidados paliativos	PAMORAs	Eficácia robusta dos PAMORAs no manejo da CIO; melhora da frequência evacuatória e qualidade de vida.
Dols <i>et al.</i> , 2023.	Estudo observacional prospectivo	Pacientes oncológicos com CIO	Naloxegol	Melhora sustentada na qualidade de vida, com segurança e poucos eventos adversos.
Ostan <i>et al.</i> , 2021.	Estudo de coorte prospectivo	Pacientes paliativos domiciliares	Naloxegol	Melhora na qualidade de vida e redução de desconforto físico e psicológico.
Novak <i>et al.</i> , 2021.	Estudo observacional retrospectivo	Crianças em tratamento com opioides	Metilnaltrexona e Naloxegol	Ambos medicamentos seguros e eficazes, com aumento da

*Abordagens Terapêuticas no Tratamento da Constipação Induzida por Opioides:  
Uma Revisão Integrativa da Literatura*

				frequência evacuatóris e alívio dos sintomas.
Chamberlain <i>et al.</i> , 2021.	Análise post hoc de dois estudos multicêntricos	Pacientes oncológicos e não oncológicos	Metilnaltrexona	Eficaz em casos refratários, com boa segurança e tolerabilidade.
Liao <i>et al.</i> , 2021.	Estudo observacional retrospectivo	Pacientes oncológicos e não oncológicos	Metilnaltrexona	Redução do tempo para resposta de laxação, aumento da frequência evacuatória e bom controle algico.
Kessoku <i>et al.</i> , 2024.	Estudo de coorte retrospectivo	Paciente oncológicos	Naldemedina e Óxido de Magnésio	Naldemedina foi mais eficaz do que o óxido de magnésio como terapia de primeira linha para constipação
Hamano <i>et al.</i> , 2024.	Estudo multicêntrico randomizado duplo-cego controlado por placebo	Pacientes com câncer	Naldemedina	Melhor eficácia e segurança em comparação ao placebo, com eventos adversos leves e gerenciáveis.
Harada <i>et al.</i> , 2021.	Estudo observacional post-hoc	Pacientes com câncer gastrointestinal	Naldemedina	Alta eficácia na melhora da constipação e alívio dos sintomas, especialmente em câncer gastrointestinal.
Kamiya <i>et al.</i> , 2023.	Estudo multicêntrico retrospectivo	Pacientes com câncer hepatobiliar e pancreático	Naldemedina	Maior frequência de evacuações e alívio de sintomas com perfil de segurança favorável.
Naya <i>et al.</i> , 2023.	Estudo observacional post-hoc	Pacientes com câncer tratados com opioides	Naldemedina	Alta eficácia e segurança no manejo da constipação; redução sustentada dos sintomas com tolerabilidade adequada.
Ozawa <i>et al.</i> , 2023.	Estudo observacional prospectivo	Pacientes em uso profilático de naldemedina	Naldemedina	Benefícios na administração profilática, com potencial redução de sintomas graves de CIO.

**Fonte:** Autor, 2024.

## CONCLUSÃO

Em todo tratamento farmacológico a longo prazo, é importante que médicos e pacientes estejam cientes dos potenciais efeitos colaterais indesejados e se preparem para lidar com eles.

No caso dos opioides, a CIO é o efeito colateral mais comum oferecido a longo prazo, e foi demonstrado também que pode ocorrer rapidamente após o início da terapia, mesmo em pacientes que recebem doses baixas do medicamento.

Dessa forma, há uma clara necessidade de se implementar estratégias de tratamento que possam mitigar esses efeitos.

O tratamento profilático, incluindo mudanças no estilo de vida e o uso de laxantes convencionais, é a primeira linha terapêutica no manejo da CIO, embora faltem evidências robustas para garantir sua eficácia.

Quando o tratamento tradicional não funciona, é necessário estabelecer uma abordagem direcionada aos mecanismos fisiopatológicos da CIO. Os PAMORAs são uma nova classe de medicamentos que buscam preencher essa lacuna e demonstraram oferecer benefícios na redução dos sintomas e na melhora da qualidade de vida dos pacientes que os usam.

Por fim, este trabalho contribuiu para uma compreensão mais ampla das novas e tradicionais abordagens terapêuticas no manejo da constipação induzida por opioides (CIO). Assim, espera-se que os profissionais de saúde reconheçam a importância de integrar diferentes estratégias terapêuticas, visando oferecer o melhor cuidado possível aos pacientes que utilizam opioides e, dessa forma, promover uma melhora significativa na qualidade de vida desses indivíduos.

Portanto, é imperativo que investigações adicionais sobre a temática proposta sejam realizadas, com amostras ampliadas e rigor metodológico mais robustos, a fim de consolidar e aprimorar as abordagens terapêuticas, proporcionando assim uma base sólida para o desenvolvimento de práticas clínicas mais eficazes e direcionadas ao cuidado dos pacientes.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ALMOUAAALAMY, Nabil. Opioid-induced constipation in advanced cancer patients. **Cureus**, v. 13, n. 4, 2021.

ALNAEEM, Mohammad Minwer; AHMAD, Muayyad. Constipation severity and quality of life among patients with cancer who received prophylactic laxatives: quasi-experimental study. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP**, v. 23, n. 10, p. 3473, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Cuidados paliativos oncológicos: controle da dor**. Rio de Janeiro: INCA, 2001.

CANDRILLI, Sean D.; DAVIS, Keith L.; IYER, Shrividya. Impact of constipation on opioid use patterns, health care resource utilization, and costs in cancer patients on opioid therapy. **Journal of pain & palliative care pharmacotherapy**, v. 23, n. 3, p. 231-241, 2009.

CANDY, Bridget *et al.* Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2022.

CHAMBERLAIN, Bruce H. *et al.* Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in cancer versus noncancer patients: an analysis of efficacy and safety variables from two studies. **Journal of Pain Research**, v. 14, p. 2687-2697, set. 2021.

DE GIORGIO, Roberto *et al.* Management of opioid-induced constipation and bowel dysfunction: expert opinion of an Italian multidisciplinary panel. **Advances in therapy**, v. 38, n. 7, p. 3589-3621, 2021.

DOLS, Manuel Cobo *et al.* One-year efficacy and safety of naloxegol on symptoms and quality of life related to opioid-induced constipation in patients with cancer: KYONAL study. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 13, n. 2, p. 318-326, 2023.

DREWES, Asbjørn M. *et al.* Definition, diagnosis and treatment strategies for opioid-induced bowel dysfunction—recommendations of the Nordic Working Group. **Scandinavian journal of pain**, v. 11, n. 1, p. 111-122, 2016.

HAMANO, Jun *et al.* Naldemedine for Opioid-Induced Constipation in Patients With Cancer: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 42, n. 35, p. 4206-4217, 2024.

HARADA, Toshiyuki *et al.* Opioid-induced constipation in patients with cancer pain in Japan (OIC-J study): a post hoc subgroup analysis of patients with gastrointestinal cancer. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 26, p. 104-110, 2021.

HIGASHIBATA, Takahiro *et al.* A nationwide hospital claims database analysis of real-world patterns of laxative use for opioid-induced constipation in Japanese patients with cancer. **Pain and Therapy**, v. 12, n. 4, p. 993-1003, 2023.

KAMIYA, Teruhiko *et al.* A Retrospective Study of the Efficacy and Safety of Naldemedine for Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Hepatobiliary Pancreatic Cancer. **Medicina**, v. 59, n. 3, p. 492, 2023.

KESSOKU, Takaomi *et al.* Naldemedine and Magnesium Oxide as First-Line Medications for Opioid-Induced Constipation: A Comparative Database Study in Japanese Patients With Cancer Pain. **Cureus**, v. 16, n. 3, 2024.

LIAO, Solomon S.; SLATKIN, Neal E.; STAMBLER, Nancy. The influence of age on central effects of methylnaltrexone in patients with opioid-induced constipation. **Drugs & aging**, v. 38, p. 503-511, 2021.

NASCIMENTO, Daiana Ciléa Honorato; SAKATA, Rioko Kimiko. Dependência de opioide em pacientes com dor crônica. **Revista dor**, v. 12, p. 160-165, 2011.

NAYA, Noriyuki *et al.* Real-World Evidence for the Safety and Effectiveness of Naldemedine in the Management of Opioid-Induced Constipation in Patients With Cancer Pain: Post-hoc Subgroup Analysis of Post-marketing Surveillance in Japan. **Cureus**, v. 15, n. 9, 2023.

NOVAK, Chris *et al.* Peripherally acting  $\mu$ -opioid receptor antagonists for treatment of opioid-induced constipation in children. **Paediatrics & Child Health**, v. 26, n. 2, p. 105-109, 2021.

OSTAN, Rita *et al.* Can naloxegol therapy improve quality of life in patients with advanced cancer? **Cancers**, v. 13, n. 22, p. 5736, 2021.

OZAWA, Yuki *et al.* Survey of Prophylactic Administration of Naldemedine for Opioid-induced Constipation. **Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan**, v. 143, n. 2, p. 183-189, 2023.

SCHWENGBER, Fernanda. **Eficácia e segurança:** morfina versus outros opióides no controle da dor oncológica. 2017.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo, v. 8, p. 102-106, 2010.

SWARM, Robert A. *et al.* Adult cancer pain. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 11, n. 8, p. 992-1022, 2013.