INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS
DA VIDA E NATUREZA (ILACVN)
CURSO DE MEDICINA

THAISA MACEDO LENZ

EFICÁCIA DOS ANTAGONISTAS PERIFÉRICOS DE RECEPTORES M-OPIÓIDES (PAMORAs) VERSUS LAXANTES CONVENCIONAIS NO TRATAMENTO DA CONSTIPAÇÃO INDUZIDA POR OPIOIDES EM PACIENTES COM DOR CRÔNICA: UMA ANÁLISE INTEGRADA DE DOIS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

FOZ DO IGUAÇU

2025

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

THAISA MACEDO LENZ

EFICÁCIA DOS ANTAGONISTAS PERIFÉRICOS DE RECEPTORES M-OPIÓIDES (PAMORAs) VERSUS LAXANTES CONVENCIONAIS NO TRATAMENTO DA CONSTIPAÇÃO INDUZIDA POR OPIOIDES EM PACIENTES COM DOR CRÔNICA: UMA ANÁLISE INTEGRADA DE DOIS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profª. Me. Alessandra Pawelec da Silva.

Co-orientador: Prof. Dr. Robson Zazula

FOZ DO IGUAÇU

2025

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

THAISA MACEDO LENZ

EFICÁCIA DOS ANTAGONISTAS PERIFÉRICOS DE RECEPTORES M-OPIÓIDES (PAMORAs) VERSUS LAXANTES CONVENCIONAIS NO TRATAMENTO DA CONSTIPAÇÃO INDUZIDA POR OPIOIDES EM PACIENTES COM DOR CRÔNICA: UMA ANÁLISE INTEGRADA DE DOIS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina.

BANCA EXAMINADORA

_____

Profa. Ma. Rosana Alvarez Callejas
Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, UNILA

_____

Prof. Dr. Flávio Luiz Tavares
Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, UNILA

_____

Profª. Ma. Alessandra Pawelec da Silva.
Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, UNILA

_____

Prof. Dr. Robson Zazula
Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, UNILA

Foz do Iguaçu, ____ de dezembro de 2025

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

TERMO DE SUBMISSÃO DE TRABALHOS ACADÊMICOS

Nome completo do autor(a): Thaisa Macedo Lenz
Curso: Medicina

Tipo de Documento

(X) graduação
(….) artigo
(….) especialização
(X) trabalho de conclusão de curso
(….) mestrado
(….) monografia
(….) doutorado
(….) dissertação
(….) tese
(….) CD/DVD – obras audiovisuais
(….) _____

Título do trabalho acadêmico: Eficácia dos antagonistas periféricos de receptores μ-opióides (PAMORAs) versus laxantes convencionais no tratamento da constipação induzida por opioides em pacientes com dor crônica: uma análise integrada de dois ensaios clínicos randomizados.

Nome do orientador(a): Profª. Me. Alessandra Pawelec da Silva.

Data da Defesa:_____/_____/_____

Licença não-exclusiva de Distribuição

O referido autor(a):

a) Declara que o documento entregue é seu trabalho original, e que o detém o direito de conceder os direitos contidos nesta licença. Declara também que a entrega do documento não infringe, tanto quanto lhe é possível saber, os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade.

b) Se o documento entregue contém material do qual não detém os direitos de autor, declara que obteve autorização do detentor dos direitos de autor para conceder à UNILA – Universidade Federal da Integração Latino-Americana os direitos requeridos por esta licença, e que esse material cujos direitos são de terceiros está claramente identificado e reconhecido no texto ou conteúdo do documento entregue.

Se o documento entregue é baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não a Universidade Federal da Integração Latino-Americana, declara que cumpriu quaisquer obrigações exigidas pelo respectivo contrato ou acordo.

Na qualidade de titular dos direitos do conteúdo supracitado, o autor autoriza a

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

Biblioteca Latino- Americana – BIUNILA a disponibilizar a obra, gratuitamente e de acordo com a licença pública *Creative Commons* **Licença 3.0 Unported.**

Foz do Iguaçu,_____de_____de_____.

_____

Assinatura do responsável

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

AGRADECIMENTOS

À Deus, que me concedeu um coração gentil, resiliente e corajoso. Sem essas dádivas, não poderia ser médica.

À minha mãe, que, apesar dos dois mil quilômetros que nos separam, jamais permitiu com que eu me sentisse sozinha.

Ao meu pai, que por seu trabalho com a enxada, hoje eu carrego um estetoscópio.

À minha quase irmã gêmea, que é a minha melhor amiga.

À minha irmã mais velha, que sempre cuidou de mim.

Ao meu irmão, que sempre arrumou meu computador pacientemente.

À Girassol, que sempre me aquece com seu afeto infinito e incondicional.

À minha querida avó, que apesar de ter mais de 50 netos, sempre me liga para checar se estou protegida das tempestades que ela assiste na televisão.

À minha querida avó, que me confiou sua dor e me inspirou a buscar conhecimentos para ajudar tanto a ela quanto aos meus pacientes, me motivando a pesquisar o tema deste trabalho.

Aos professores que marcaram a minha jornada desde criança.

Aos meus amigos, que não sabem o quanto, mas cada sorriso que me arrancaram suavizou a minha caminhada.

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

Dedico esse trabalho à Thaisa de 18 anos, que teve força e coragem para vencer as muitas barreiras que a separavam do seu sonho.

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

Vanity and pride are different things, though the words are often used synonymously [...]

Jane Austen

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

RESUMO

A dor crônica afeta quase metade da população brasileira e frequentemente exige o uso de opioides em casos refratários. Um dos principais efeitos adversos associados a esses fármacos é a constipação induzida por opioides (CIO), que compromete a qualidade de vida. Os laxantes convencionais são a primeira linha de tratamento, porém apresentam limitações e dificuldade de tolerabilidade. Nesse contexto, os PAMORAs surgem como alternativa promissora. Nesse sentido, este trabalho objetivou a realização de uma revisão sistemática para avaliar eficácia dos PAMORAs versus laxantes convencionais no tratamento da CIO em adultos com dor crônica. Para tanto, a metodologia seguiu as diretrizes PRISMA 2020 e a estratégia PICO para estruturar a pergunta de pesquisa. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e as buscas foram realizadas nas bases PubMed, Embase e LILACS. Foram utilizados descritores controlados e operadores booleanos adaptados a cada base de dados: MeSH, Emtree terms e DeCS, respectivamente. Além disso, foram considerados estudos publicados apenas entre 2020 e 2025, em inglês e foram excluídos estudos com pacientes pediátricos ou com intervenções combinadas. A partir desses critérios, foram inicialmente identificados 331 artigos nas bases PUBMED, LILACS e EMBASE. Destes, 273 foram excluídos por terem sido publicados antes de 2020. Entre os 58 que atendiam ao critério temporal, apenas 16 incluíam população adulta, eram ensaios randomizados e se relacionavam diretamente à pergunta PICO. Dentro desse conjunto, apenas 2 estudos realizaram comparação direta entre um PAMORA e um laxante convencional. Por fim, a revisão identificou evidências limitadas, mas indicativas de maior eficácia e tolerabilidade da naldemedina em comparação a laxantes convencionais e ao naloxegol. As conclusões são restritas por limitações metodológicas e pelo número reduzido de estudos disponíveis. Ensaios clínicos robustos e comparativos ainda são necessários para orientar práticas terapêuticas mais precisas.

Palavras-chave: Constipação induzida por opioides. Dor crônica. Laxantes convencionais. Opioides. PAMORA.

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

RESUMEN

El dolor crónico afecta a casi la mitad de la población brasileña y con frecuencia requiere el uso de opioides en casos refractarios. Uno de los principales efectos adversos asociados a estos fármacos es el estreñimiento inducido por opioides (EIO), que compromete la calidad de vida. Los laxantes convencionales son el tratamiento de primera línea, pero presentan limitaciones y baja tolerabilidad. En este contexto, los PAMORA surgen como una alternativa prometedora. En este sentido, este estudio tuvo como objetivo realizar una revisión sistemática para evaluar la eficacia de los PAMORA frente a los laxantes convencionales en el tratamiento del EIO en adultos con dolor crónico. La metodología siguió las directrices PRISMA 2020 y la estrategia PICO para estructurar la pregunta de investigación. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Embase y LILACS. Se utilizaron descriptores controlados y operadores booleanos adaptados a cada base de datos: MeSH, Emtree terms y DeCS, respectivamente. Además, solo se consideraron estudios publicados entre 2020 y 2025 en inglés, y se excluyeron estudios con pacientes pediátricos o con intervenciones combinadas. A partir de estos criterios, se identificaron inicialmente 331 artículos en PUBMED, LILACS y EMBASE. De ellos, 273 fueron excluidos por haber sido publicados antes de 2020. Entre los 58 que cumplían el criterio temporal, solo 16 incluían población adulta, eran ensayos aleatorizados y se relacionaban directamente con la pregunta PICO. Dentro de este conjunto, solo 2 estudios realizaron una comparación directa entre un PAMORA y un laxante convencional. Finalmente, la revisión identificó evidencia limitada pero indicativa de una mayor eficacia y tolerabilidad de la naldemedina en comparación con los laxantes convencionales y el naloxegol. Las conclusiones están restringidas por limitaciones metodológicas y por el reducido número de estudios disponibles. Aún se necesitan ensayos clínicos sólidos y comparativos para orientar prácticas terapéuticas más precisas.

Palabras clave: Estreñimiento inducido por opioides. Dolor crónico. Laxantes convencionales. Opioides. PAMORA.

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

ABSTRACT

Chronic pain affects nearly half of the Brazilian population and often requires the use of opioids in refractory cases. One of the main adverse effects associated with these drugs is opioid-induced constipation (OIC), which compromises quality of life. Conventional laxatives are the first-line treatment, but they present limitations and poor tolerability. In this context, PAMORAs emerge as a promising alternative. Accordingly, this study aimed to conduct a systematic review to assess the efficacy of PAMORAs versus conventional laxatives in the treatment of OIC in adults with chronic pain. The methodology followed the PRISMA 2020 guidelines and the PICO strategy to structure the research question. Randomized clinical trials were included, and searches were performed in the PubMed, Embase, and LILACS databases. Controlled descriptors and Boolean operators adapted to each database—MeSH, Emtree terms, and DeCS, respectively—were used. Additionally, only studies published between 2020 and 2025 in English were considered, and studies with pediatric patients or combined interventions were excluded. Based on these criteria, 331 articles were initially identified in PUBMED, LILACS, and EMBASE. Of these, 273 were excluded for having been published before 2020. Among the 58 that met the temporal criterion, only 16 included an adult population, were randomized trials, and were directly related to the PICO question. Within this set, only 2 studies performed a direct comparison between a PAMORA and a conventional laxative. Finally, the review identified limited but indicative evidence of greater efficacy and tolerability of naldemedine compared with conventional laxatives and naloxegol. The conclusions are limited by methodological constraints and the small number of available studies. Robust and comparative clinical trials are still needed to guide more precise therapeutic practices.

Keywords: Opioid-induced constipation. Chronic pain. Conventional laxatives. Opioids. PAMORA.

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMSTAR 2 – A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (Ferramenta para Avaliação da Qualidade de Revisões Sistemáticas)

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CIO – Constipação Induzida por Opioides

Cochrane database – Cochrane Central Register of Controlled Trials (Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados

CSBM – Complete Spontaneous Bowel Movement

CSS – Constipation Scoring System

DC – Dor Crônica

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde

Emtree – Tesauro da base de dados Embase (vocabulário controlado)

IASP – International Association for the Study of Pain (Associação Internacional para o Estudo da Dor)

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MeSH – Medical Subject Headings (Vocabulário controlado usado no PubMed/MEDLINE)

MOR – Receptores μ-opioides

PAC-SYM – Patient Assessment of Constipation – Symptom

PAMORA – Peripherally Acting μ-Opioid Receptor Antagonist (Antagonista Periférico de Receptores μ-Opioides)

PICO – População, Intervenção, Comparação, Desfecho (Outcome)

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Itens Preferenciais para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises)

PubMed – Public/Publisher Medical (base de dados biomédica gerenciada pelo NLM, EUA)

QVRS – Qualidade de vida relacionada à saúde

Risk of Bias 2.0 – Ferramenta da Cochrane para avaliação do risco de viés em ensaios clínicos randomizados

SF-36 – Short Form Health Survey

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 : Diagrama de fluxo PRISMA

Figura 2: Avaliação de risco de viés

Tabela 1: Características dos artigos

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO..... 11

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....13

3. MÉTODOS..... 15

4. RESULTADOS..... 17

5. ANÁLISES E DISCUSSÕES..... 19

6. CONCLUSÃO..... 25

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....26

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

1. INTRODUÇÃO

A definição mais atualizada de dor, proposta pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), conceitua-a como "*uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada ou semelhante àquela associada a uma lesão tecidual real ou potencial*". No que tange à classificação temporal, considera-se dor crônica (DC) aquela que persiste por um período superior a três meses, podendo manifestar-se de forma contínua ou recorrente. Além dessa classificação, a dor pode ser enquadrada segundo três diferentes mecanismos fisiopatológicos: (a) dor nociceptiva, (b) neuropática ou (c) neuroplástica. O primeiro se refere à experiência álgica causada por um dano real ou ameaçado ao tecido não neural, por meio da ativação de nociceptores. O segundo mecanismo se refere a dor em resposta a uma lesão/doença do sistema nervoso somatossensorial. O terceiro, por fim, é a dor causada por alterações no processo de nocicepção, apesar de não haver evidências de lesões reais ou no sistema nervoso somatossensorial. (Aguiar et al., 2021)

A dor crônica constitui um dos principais motivos de procura por atendimento médico e demanda uma abordagem terapêutica multidimensional, dada sua natureza complexa, que envolve interações entre fatores biológicos, psicológicos e sociais (WHO, 2020). Estimativas globais indicam que aproximadamente 60 milhões de pessoas vivem com dor crônica, representando cerca de 10% da população mundial. No contexto brasileiro, a prevalência da condição atinge 45,59%, o que evidencia sua expressiva magnitude e impacto sobre o sistema de saúde nacional. (Aguiar et al., 2021)

O tratamento da dor crônica envolve uma abordagem escalonada e individualizada, com ênfase inicial em intervenções não farmacológicas e no uso de analgésicos não opioides. Contudo, em casos refratários, nos quais as terapias convencionais se mostram ineficazes para o controle adequado da dor, os opioides podem ser indicados, especialmente em situações de dor moderada a intensa, de origem oncológica ou não oncológica. (MARCIANÒ et al., 2023) Apesar de sua eficácia analgésica reconhecida, o uso prolongado de opioides está associado a uma série de efeitos adversos, os quais limitam sua utilização e impactam negativamente a qualidade de vida dos pacientes. Dentre os eventos adversos mais prevalentes e persistentes

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

destaca-se a constipação induzida por opioides (CIO), resultado da ação desses fármacos sobre os receptores μ-opioides presentes no trato gastrointestinal, promovendo redução da motilidade intestinal, aumento da absorção de líquidos e diminuição da sensibilidade retal. Em resposta a esse efeito adverso, costuma-se lançar mão de agentes laxativos convencionais, considerados primeira linha, na tentativa de reduzir a CIO. No entanto, esses medicamentos apresentam problemas de tolerância devido (1) ao desenvolvimento de cólicas abdominais, diarreia, lesões anais e (2) de refratariedade, mesmo em pacientes que realizaram escalonamento de doses de laxantes e adaptação alimentar, o que leva a necessidade da utilização dos antagonistas de receptores periféricos de μ-opioides (PAMORAs). Estes atuam perifericamente e não são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, o que garante a continuidade dos efeitos analgésicos dos opioides. (Tauben et al., 2023; Wald, 2025)

Considerando as limitações terapêuticas associadas aos laxantes convencionais e a baixa tolerabilidade observada em grande parte dos pacientes, a constipação induzida por opioides (CIO) permanece frequentemente subtratada, contribuindo de forma significativa para a deterioração da qualidade de vida de indivíduos que já convivem com quadros complexos de dor crônica. Nesse contexto, o presente trabalho propôs a realização de uma revisão sistemática com o objetivo de comparar a eficácia dos PAMORAs em relação aos laxantes convencionais no manejo da CIO em pacientes adultos em uso contínuo de opioides para controle da dor crônica. Apesar da abrangência inicial da busca, ao término do processo de seleção constatou-se a existência de um número limitado de estudos que realizavam comparações diretas entre os PAMORAs e os laxantes convencionais. A maior parte das investigações identificadas avaliava essas medicações em relação ao placebo. Assim, o escopo originalmente proposto para a revisão sistemática precisou ser ajustado, resultando em uma análise conjunta mais restrita, baseada apenas nos dois estudos que efetivamente realizaram a comparação direta entre as intervenções de interesse.

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Escores de saúde e para avaliação clínica de constipação

O SF-36 é um instrumento amplamente utilizado para avaliar qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), composto por 36 itens distribuídos em oito domínios e capaz de refletir aspectos físicos, emocionais e sociais do estado de saúde. Além da análise por domínios, evidências recentes reforçam sua utilidade como medida global de QVRS, especialmente a partir do SF-36 total score, que integra todos os componentes em um único índice sumário. O estudo *"SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review"* demonstrou que o escore total tem sido crescentemente empregado em diferentes populações clínicas e pesquisas epidemiológicas, mostrando propriedades psicométricas adequadas, sensibilidade a mudanças clínicas e boa aplicabilidade na comparação entre grupos. O estudo reforça que, embora a interpretação tradicional por domínios continue valiosa, o escore total representa uma medida sintética útil para análises globais de qualidade de vida. (LINS, CARVALHO; 2016)

O *Constipation Scoring System* (CSS), por sua vez, é um questionário clínico que quantifica a gravidade da constipação por meio de múltiplos itens (frequência das evacuações, esforço, sensação de esvaziamento incompleto, dor abdominal, tempo no vaso, necessidade de manobra/auxílio, número de tentativas sem sucesso e duração do problema), gerando um escore total que varia tipicamente de 0 (ausência de sintomas) a 30 (constipação muito grave). (TANIGUCHI, 2022)

Por fim, o PAC-SYM (Patient Assessment of Constipation–Symptoms) é um instrumento autorrelatado desenvolvido para avaliar a gravidade e o impacto dos sintomas da constipação crônica a partir da percepção do próprio paciente. Em estudo recente conduzido por Neri, Conway e Basilisco (2015), foi realizada uma análise fatorial confirmatória em uma grande amostra de adultos com constipação crônica, validando estruturalmente o instrumento e investigando sua consistência interna. Os autores demonstraram que o PAC-SYM apresenta excelente validade de construto e boa confiabilidade, mas observaram que a estrutura tridimensional original (sintomas abdominais, retais e relacionados às fezes) não se ajusta da mesma forma em todos os perfis clínicos. O trabalho propôs um modelo fatorial alternativo,

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

com melhor ajuste estatístico, reforçando que o PAC-SYM é sensível para discriminar diferentes graus de gravidade e adequado para monitorar a resposta terapêutica. O estudo confirma a robustez psicométrica do instrumento e sustenta seu uso em pesquisas clínicas e prática assistencial. (Neri *et al.*, 2015)

Mecanismo de ação dos opioides

Os agonistas dos receptores opioides promovem analgesia ao se ligarem principalmente aos receptores μ-opioides (MOR) localizados no cérebro, tronco encefálico, medula espinal e terminações nervosas periféricas. Essa ativação reduz a transmissão nociceptiva por dois mecanismos complementares: (1) pré-sináptico, diminuindo o influxo de cálcio (Ca^{2+}) e, portanto, a liberação de neurotransmissores excitatórios; e (2) pós-sináptico, aumentando a saída de potássio (K^{+}) e gerando hiperpolarização, o que reduz a capacidade do neurônio responder a estímulos dolorosos. Além dos efeitos analgésicos, os opioides produzem reações adversas comuns entre os diversos fármacos dessa classe, como constipação intestinal, hipotensão, bradicardia e depressão respiratória devido à diminuição da resposta do centro respiratório ao CO_2. Outros efeitos incluem náuseas, vômitos, retenção urinária, sedação, tontura e hiperalgesia paradoxal após uso prolongado. O emprego repetido pode induzir tolerância, exigindo aumento de dose para manter a analgesia, além de dependência física, em que a suspensão abrupta causa síndrome de abstinência. Há ainda o risco de adição, caracterizada por busca compulsiva da substância. Esses fatores tornam essencial o equilíbrio entre o controle adequado da dor, a prevenção do uso inadequado e controle dos efeitos adversos. (GOLAN *et al.*, 2014)

PAMORAs

Os PAMORAs são antagonistas periféricos dos receptores μ-opioides, desenvolvidos para reverter os efeitos adversos de opioides no trato gastrointestinal, sobretudo a CIO, mas sem comprometer a analgesia central. Ao bloquear competitivamente os receptores μ-opioides presentes no sistema nervoso entérico, os PAMORAs restauram a motilidade intestinal, normalizam a secreção de fluidos e reduzem o tônus esfincteriano anormal causado pelos opioides. As principais drogas da classe são a Naldemedina, Naloxegol e Metilnaltrexona, cujas estruturas químicas impedem a travessia da barreira hematoencefálica, fazendo assim, o

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

mecanismo de antagonismo nos receptores periféricos dos opioides sem interferir com seu efeito analgésico no sistema nervoso central.

3. MÉTODOS

O presente trabalho foi baseado nas diretrizes PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), com o objetivo de comparar a eficácia dos antagonistas periféricos de receptores μ-opioides em relação aos laxantes convencionais no tratamento da constipação induzida por opioides em adultos com dor crônica oncológica e não oncológica.

A pergunta de pesquisa foi estruturada com base na estratégia PICO, sendo a população pacientes adultos em uso crônico de opioides para dor, seja ela de origem oncológica ou não oncológica; a intervenção, o uso de PAMORAs, como Metilnaltrexona, Naloxegol ou Naldemedina; a comparação, por sua vez, foram os laxantes convencionais, incluindo laxantes osmóticos, estimulantes e formadores de bolo fecal; e, por fim, o desfecho foi a eficácia na melhora da constipação por meio da frequência de evacuações espontâneas, tempo até a primeira evacuação, necessidade de medicação de resgate e efeitos adversos.

Foram incluídos estudos do tipo ensaio clínico randomizado e que avaliassem diretamente a comparação entre PAMORAs e laxantes convencionais na população de interesse. Os critérios de inclusão foram: estudos conduzidos em adultos (≥18 anos) em uso de opioides por tempo prolongado para controle de dor; que apresentem pelo menos um dos desfechos previamente mencionados; publicados entre os anos de 2020 e 2025 no idioma inglês. Foram excluídos estudos realizados comparando a terapia com antagonistas u-opioides com placebo, bem como aqueles que envolvam populações pediátricas ou intervenções combinadas (PAMORA associado à laxante). Foram excluídos, também, estudos que não eram ensaios clínicos randomizados.

As buscas foram realizadas nas bases PubMed/MEDLINE, Embase e LILACS, utilizando estratégias compostas por descritores controlados (MeSH, Emtree, DeCS) e palavras-chave livres, combinadas por operadores booleanos. As estratégias foram adaptadas

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

às particularidades de cada base.

A seleção dos estudos foi realizada por apenas um revisor, em duas etapas: inicialmente, foi realizada a identificação dos artigos com os descritores adaptados a cada base de dados e em um segundo momento procedeu-se a triagem com base nos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos.

O processo de identificação resultou em 331 artigos, distribuídos entre EMBASE (n = 216), LILACS (n = 63) e PubMed (n = 52). Na etapa subsequente de triagem, 273 publicações foram descartadas por terem sido divulgadas antes de 2020. Dos 58 estudos elegíveis após essa filtragem inicial, 29 não apresentavam relação direta com o tema central desta revisão e 13 não correspondiam ao desenho metodológico de ensaio clínico randomizado. Consequentemente, foram mantidos 16 artigos para avaliação mais aprofundada; entretanto, 14 deles comparavam PAMORAs ao placebo, enquanto apenas dois investigavam o comparativo com laxantes convencionais. Diante disso, realizou-se uma análise integrada dos dois ensaios clínicos randomizados que atenderam plenamente aos critérios de inclusão.

A avaliação da qualidade metodológica será realizada com a ferramenta *Risk of Bias 2.0*. Os resultados da avaliação de viés serão apresentados de forma descritiva.

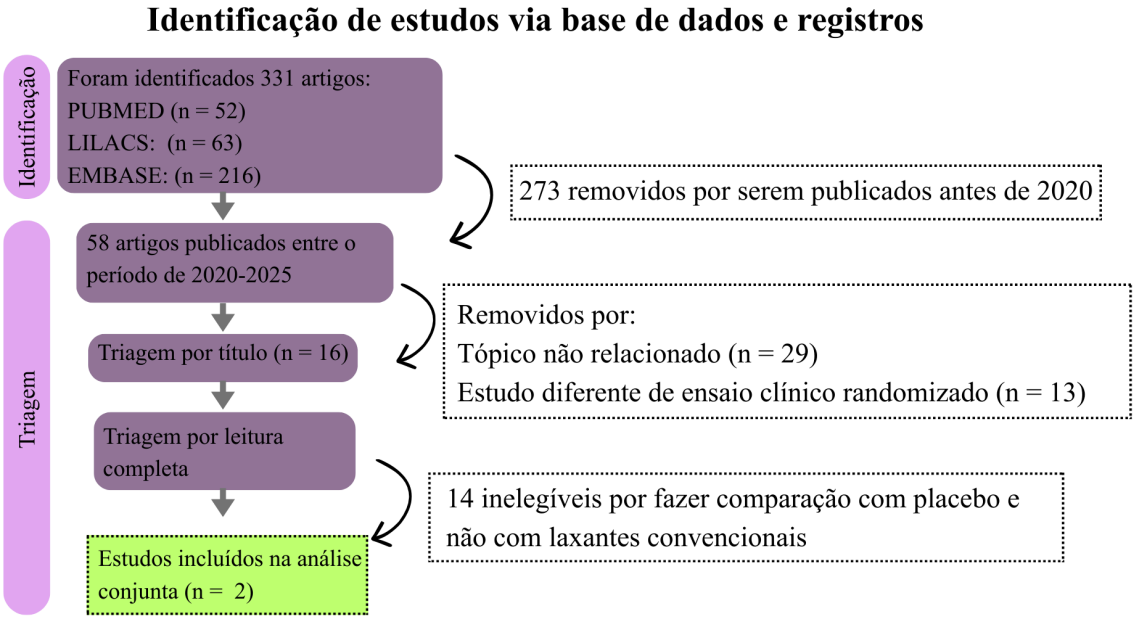
Por fim, a síntese dos dados foi realizada de forma narrativa e comparativa entre os estudos selecionados.

4. RESULTADOS

A busca nas bases de dados e a seleção ocorreram entre os dias 24 e 28 de novembro de 2025. Foram identificados inicialmente 331 artigos nas bases de dados PUBMED, LILACS e EMBASE, no entanto, 273 foram publicados antes de 2020 e entre os elegíveis pelo período (n=58), apenas 16 tinham a população adulta como amostra nos estudos, eram estudos randomizados e se relacionavam com a pergunta PICO estabelecida. Desses, apenas 2 estudos compararam diretamente um PAMORA com um laxante convencional. Sendo, portanto, realizada uma análise integrada dos dois estudos.

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

Figura 1 : Diagrama de fluxo PRISMA



(Elaborada pela autora, 2025)

Tabela 1: Características dos artigos

Autor/ano/país /código	Objetivo	Delineamento	Resultados e conclusões	Observações
Ozaki et al., 2022 Japão, centro único (Yokohama City University Hospital)	Avaliar comparativamente a eficácia da naldemedina em relação ao óxido de magnésio na prevenção da CIO em pacientes com câncer iniciando terapia opioide	Ensaio clínico randomizado, aberto, fase II, paralelo (1:1).	Naldemedina foi superior ao óxido de magnésio na prevenção da constipação induzida por opioides, com melhor tolerabilidade.	O estudo apresenta diversas limitações, reduzindo a aplicabilidade clínica: - Estudo aberto, sem cegamento; - Unicentro; - Amostra pequena; - População exclusivamente oncológica.
Poole et al.,2024	Estimar a eficácia comparativa OIC	Análises e comparação	Em pacientes com OIC e dor	Não é um ensaio clínico

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

	em adultos com dor crônica não oncológica para: -Naldemedina em monoterapia (NLD) versus laxantes de resgate (LAX); - Naldemedina mais laxante estável (NLD+) versus laxante estável mais LAX (LAX+); e - Naldemedina em monoterapia versus naloxegol 25 mg em monoterapia (NLX), em pacientes com resposta inadequada prévia a laxativos (LIR).	indireta usando populações ITT* dos ensaios clínicos randomizados COMPOSE-1, COMPOSE-2, COMPOSE-3 e KODIAC-04/05.**	crônica não oncológica, a naldemedina mostrou-se superior não apenas aos laxantes de resgate quando usada como monoterapia ou combinada a um regime de laxante estável, mas também superior ao naloxegol 25 mg em monoterapia em pacientes com resposta inadequada prévia a laxativos.	primário Literatura cinzenta

(Elaborada pela autora, 2025)

*A população ITT inclui todos os pacientes randomizados, analisados conforme o grupo original, independentemente da adesão ou do seguimento do protocolo.

**COMPOSE = série de RCTs que estudaram naldemedina (COMPOSE-1, 2 e 3).

KODIAC = série de RCTs que estudaram naloxegol (KODIAC-04 e 05).

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

5. ANÁLISES E DISCUSSÕES

Os dois estudos selecionados foram os únicos encontrados que compararam os antagonistas periféricos de MOR; outros estudos encontrados, mas que não fecharam critérios para seleção, utilizaram placebo como comparador ou terapias conjuntas. Esses achados mostram que a comparação direta entre as duas terapias disponíveis para CIO é um campo promissor de pesquisa, além de afirmar a importância dos dois estudos disponíveis.

Primeiro estudo

Eficácia da Naldemedina em Comparação com o Óxido de Magnésio na Prevenção da Constipação Induzida por Opioides: Um Ensaio Clínico Randomizado

Effectiveness of Naldemedine Compared with Magnesium Oxide in Preventing Opioid-Induced Constipation: A Randomized Controlled Trial

O estudo conduzido por Ozaki et al. (2022) avaliou comparativamente a eficácia da naldemedina em relação ao óxido de magnésio, laxante osmótico amplamente utilizado no Japão, na prevenção da (CIO) em pacientes com câncer que iniciaram terapia com opioide. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, aberto, de fase II, realizado em centro único, envolvendo 120 pacientes adultos que estavam prestes a iniciar a analgesia opioide para dor oncológica.

A randomização ocorreu em razão 1:1, estratificada por idade e sexo, alocando os participantes para receber óxido de magnésio 500 mg três vezes ao dia ou naldemedina 0,2 mg uma vez ao dia, ambos por 12 semanas. As características basais entre os grupos foram comparáveis, incluindo estado funcional, tipo e dose equivalente de opioides, exposição prévia a laxativos e histórico de quimioterapia, reduzindo a probabilidade de confundimento significativo.

O desfecho primário foi a mudança no escore JPAC-QOL (constipation-specific quality of life) após 2 semanas, período em que a CIO tipicamente se manifesta. O estudo demonstrou que a deterioração da qualidade de vida relacionada à constipação foi significativamente menor no grupo naldemedina, tanto em 2 semanas quanto em 12 semanas,

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

indicando benefício sustentado da PAMORA em prevenir piora dos sintomas e impacto na vida diária.

Embora não tenha havido diferença significativa na frequência de evacuações espontâneas (SBM) entre os grupos, a naldemedina mostrou clara superioridade nos desfechos mais robustos de eficácia: o número de evacuações completas espontâneas (CSBM) foi significativamente maior no grupo naldemedina tanto na 2ª semana quanto na 12ª semana ($p = 0,01$ e $p = 0,003$, respectivamente). O tempo até a primeira CSBM também foi menor com a PAMORA, sugerindo início de ação mais favorável. Esses achados reforçam que a qualidade da função evacuatória, mais do que a frequência isolada, é beneficiada pela terapia com naldemedina.

Os desfechos secundários, incluindo os outros sintomas e critérios presentes nos escores PAC-SYM, Rome IV e CSS, também reforçam o efeito da naldemedina, demonstrando menor agravamento dos sintomas e menor incidência de constipação diagnosticada por critérios clínicos. A ausência de diferenças nos escores do SF-36 sugere que o impacto global na qualidade de vida pode exigir períodos maiores de acompanhamento para ser detectado. Não houve evidência de interferência da naldemedina no controle da dor, já que os escores de dor e as doses médias de opioides permaneceram semelhantes entre os grupos.

Quanto à segurança, a naldemedina mostrou perfil mais favorável, com menor incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento (18% vs. 35% em 2 semanas; 27% vs. 52% em 12 semanas), especialmente náuseas, que foram significativamente mais comuns no grupo do óxido de magnésio. Não houve eventos adversos graves ou descontinuação por efeitos adversos em nenhum dos grupos.

Em síntese, o ensaio demonstra que a naldemedina é mais eficaz que o óxido de magnésio na prevenção da CIO em pacientes com câncer iniciando terapia opioide, tanto em medidas subjetivas quanto objetivas de função intestinal, com melhor perfil de tolerabilidade. As limitações incluem o caráter aberto do estudo, possível viés de mensuração, e a condução em um único centro. Ainda assim, os achados oferecem evidência relevante para apoiar o uso profilático de PAMORAs nesse contexto, sobretudo quando se busca prevenir deterioração da qualidade de vida e manter evacuações completas adequadas.

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

O estudo apresenta vários pontos relevantes que fortalecem a credibilidade dos seus achados. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, conduzido com metodologia rigorosa e grupos bem balanceados nas características basais, incluindo idade, sexo, tipo de câncer, status funcional e dose de opioides. Esse equilíbrio inicial reduz a chance de confundimento e assegura maior validade interna à comparação entre naldemedina e óxido de magnésio. Outro ponto positivo é a abordagem multidimensional da constipação induzida por opioides, utilizando instrumentos validados como JPAC-QOL, PAC-SYM, critérios de Roma IV, além de medidas objetivas como o número de evacuações completas espontâneas (CSBM). O estudo também se destaca por avaliar tanto desfechos clínicos imediatos (2 semanas) quanto desfechos sustentados (12 semanas), permitindo analisar tanto o início de ação quanto a manutenção do efeito. A análise de segurança é sólida e demonstra um perfil favorável para a naldemedina, com menor incidência de eventos adversos, especialmente náuseas, além de confirmação de que o tratamento não interferiu no controle da dor, reforçando a seletividade periférica do fármaco.

No entanto, o estudo apresenta limitações igualmente relevantes. O ensaio foi conduzido em apenas um centro no Japão, o que reduz a generalização dos resultados para outras populações e sistemas de saúde. Outro ponto crítico é que o estudo foi aberto (não cego), o que aumenta o risco de viés nos desfechos subjetivos, já que participantes e pesquisadores sabiam qual tratamento estava sendo administrado. A amostra, embora adequada para detectar diferenças entre os grupos, é relativamente pequena e pode não capturar eventos adversos raros ou diferenças em subgrupos específicos.

Segundo estudo

Naldemedina sem laxantes de resgate versus laxantes ou naloxegol no tratamento da constipação induzida por opioides em adultos com dor crônica não oncológica

Naldemedine without rescue laxatives versus either laxatives or naloxegol in the treatment of opioid induced constipation among adults with chronic non-cancer pain

Trata-se de um estudo publicado em 2024 que teve como objetivo avaliar a eficácia comparativa dos seguintes tratamentos para constipação induzida por opioides (CIO): (1) naldemedina em monoterapia (NLD) versus laxantes de resgate (LAX); (2) naldemedina

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

associada a laxante estável (NLD+) versus laxante estável associado a laxantes de resgate (LAX+); e (3) naldemedina em monoterapia versus naloxegol 25 mg em monoterapia (NLX) em pacientes com resposta inadequada prévia a laxantes (LIR).

Na comparação (1), observaram-se valores de odds ratio (OR) de 3,95 e 4,40 nas semanas 4 e 12, respectivamente, indicando que o uso de NLD confere aproximadamente quatro vezes mais chance de o paciente alcançar o estado não-CIO em relação aos laxantes de resgate.

Na análise (2), envolvendo a associação de fármacos, identificou-se um OR de 1,68, demonstrando benefício da combinação com naldemedina, embora de menor magnitude.

Na comparação (3), a análise entre NLD e NLX também evidenciou um OR próximo de 4, reforçando a superioridade da naldemedina em relação ao naloxegol.

Ao final, o estudo concluiu que, em pacientes com CIO associada à dor crônica não oncológica, a naldemedina demonstrou superioridade não apenas em relação aos laxantes de resgate, seja isoladamente ou como parte de um regime combinado, mas também em comparação ao naloxegol 25 mg utilizado em monoterapia.

Apesar de esse estudo se basear em grandes estudos conduzidos por CHEY, W. D. *et al.* (KODIAC-04 e KODIAC-05) e WEBSTER, L. R. *et al.* (COMPOSE 1, 2 e 3), trata-se de um *abstract* de conferência, sem publicação em formato de artigo completo revisado por pares. A ausência de um manuscrito integral impede a avaliação detalhada de aspectos metodológicos fundamentais, como processo de randomização, ocultação de alocação, cálculo amostral, manejo de perdas e potenciais vieses de seleção e aferição. Além disso, os resultados são derivados de análises post hoc de ensaios clínicos previamente conduzidos, caracterizando um desenho exploratório e sujeito a vieses intrínsecos a esse tipo de abordagem.

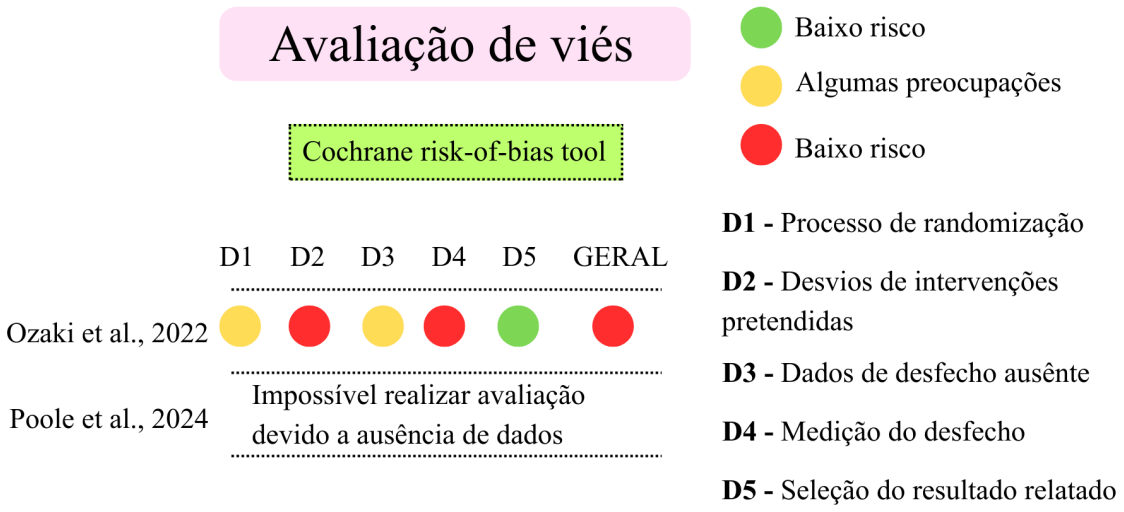
O estudo também emprega comparações indiretas, especialmente na avaliação entre naldemedine e naloxegol, o que limita a força causal e aumenta o risco de confusão residual. Outro ponto relevante é que os dados apresentados no *abstract* não incluem desfechos completos, intervalos de confiança para todas as análises, nem descrição minuciosa da

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

população estudada, impossibilitando determinar com precisão a representatividade da amostra e a aplicabilidade dos achados na prática clínica.

Finalmente, como é comum na literatura cinzenta, a falta de transparência e de revisão por pares reduz a confiabilidade dos resultados e impede que o estudo seja incluído em análises quantitativas robustas. Assim, embora o estudo ofereça indícios de superioridade da naldemedine em relação a laxantes e ao naloxegol em determinados cenários, suas conclusões devem ser interpretadas com cautela até que dados completos e revisados sejam disponibilizados.

Figura 2: Avaliação de risco de viés



(Elaborada pela autora, 2025)

A análise do risco de viés pelo RoB 2 no estudo de *Ozaki et al.* (2022) mostra que, no domínio do processo de randomização, embora a sequência tenha sido gerada por método computacional e estratificada, a ausência de informação clara sobre ocultação da alocação gera incerteza, configurando algumas preocupações. No domínio de desvios das intervenções, o ensaio ser *open-label* aumenta substancialmente o risco de que condutas clínicas, adesão e

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

uso de intervenções de resgate tenham sido influenciados pelo conhecimento do tratamento, o que resulta em alto risco de viés. No domínio de dados incompletos, apesar do uso de análise ITT, o estudo não apresenta detalhamento completo sobre perdas e equilíbrio entre grupos, configurando novamente algumas preocupações. No domínio de mensuração dos desfechos, por tratar-se de um estudo aberto com desfechos em grande parte subjetivos (como sintomas de constipação e qualidade de vida), a influência do conhecimento da intervenção é provável, caracterizando alto risco de viés. Por fim, no domínio de seleção dos resultados reportados, não foram identificadas divergências entre os desfechos pré-registrados e os publicados, indicando baixo risco de viés. Combinados, esses elementos resultam em um alto risco global de viés para o estudo.

6. CONCLUSÃO

Os achados gerais desta revisão sistemática demonstram que a literatura recente oferece evidências ainda escassas sobre comparações diretas entre PAMORAs e laxantes convencionais no manejo da constipação induzida por opioides em adultos com dor crônica. Embora a busca inicial tenha identificado um número expressivo de publicações, apenas dois estudos preencheram integralmente os critérios metodológicos estabelecidos. Isso evidencia uma lacuna importante no corpo de conhecimento disponível e reforça a necessidade de investigações mais robustas que avaliem de forma direta essas duas abordagens terapêuticas empregadas rotineiramente na prática clínica.

Entre os achados mais relevantes, destaca-se a superioridade da naldemedina frente ao óxido de magnésio na prevenção da constipação induzida por opioides em pacientes com dor oncológica, com benefícios consistentes em desfechos subjetivos e objetivos, além de melhor perfil de tolerabilidade. Adicionalmente, análises comparativas derivadas de grandes ensaios prévios sugerem vantagem da naldemedina não apenas em relação aos laxantes de resgate, mas também frente ao naloxegol, sobretudo em indivíduos com resposta inadequada aos laxantes. Apesar das limitações metodológicas do estudo baseado em análises indiretas, esses resultados convergem para um possível papel mais efetivo das PAMORAs no manejo da CIO, tanto na profilaxia quanto no tratamento.

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

As limitações identificadas nesta revisão incluem principalmente o pequeno número de estudos elegíveis, o que restringe a força das conclusões e impede análises quantitativas mais amplas. Além disso, um dos ensaios clínicos incluídos apresenta limitações intrínsecas ao seu delineamento, como ausência de cegamento, amostra reduzida e caráter unicêntrico, fatores que comprometem a generalização dos resultados. Já o segundo estudo, disponível apenas como abstract de congresso, não permite avaliação completa da qualidade metodológica, o que limita a confiabilidade dos achados. Tais fragilidades ressaltam a necessidade de cautela na extrapolação dos resultados para diferentes contextos clínicos.

Diante dessas lacunas, futuras pesquisas devem priorizar ensaios clínicos randomizados, multicêntricos e cegos, que comparem diretamente diferentes PAMORAs com múltiplos tipos de laxantes convencionais, considerando perfis populacionais distintos, doses variáveis de opioides, diferentes etiologias de dor crônica e avaliações padronizadas de eficácia e segurança. Assim, a ampliação e qualificação da produção científica nesse campo é essencial para aprimorar o manejo da constipação induzida por opioides e otimizar o cuidado aos pacientes que dependem de terapia opioide de longo prazo.

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

AGUIAR, Débora Pinheiro; SOUZA, Cleanis Pereira de Queiroz; BARBOSA, Wania Justina Miranda; SANTOS-JÚNIOR, Francisco Fleury Uchoa; OLIVEIRA, Anamaria Siriani de. Prevalence of chronic pain in Brazil: systematic review. Brazilian Journal of Pain, São Paulo, v. 4, n. 3, p. 257–267, jul./set. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.5935/2595-0118.20210041. Acesso em: 17 jul. 2025.

CHEY, W. D. et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials (KODIAC-04 and KODIAC-05). American Journal of Gastroenterology, v. 109, n. 11, p. 1779–1789, 2014.

COCHRANE. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. 2019. Disponível em: https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials. Acesso em: 1 dez. 2025.

GOLAN, David E.; TASHJIAN Jr., Armen H.; ARMSTRONG, Ehrin J.; ARMSTRONG, April W. Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

LINS, L.; CARVALHO, F. M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. SAGE Open Medicine, v. 4, p. 2050312116671725, 4 out. 2016. DOI: 10.1177/2050312116671725.

Marcianò G, Vocca C, Evangelista M, Palleria C, Muraca L, Galati C, Monea F, Sportiello L, De Sarro G, Capuano A, Gallelli L. The Pharmacological Treatment of Chronic Pain: From Guidelines to Daily Clinical Practice. Pharmaceutics. 2023;15(4):1165. doi:10.3390/pharmaceutics15041165.

NERI, L.; CONWAY, P. M.; BASILISCO, G.; Laxative Inadequate Relief Survey (LIRS) Group. Confirmatory factor analysis of the Patient Assessment of Constipation-Symptoms (PAC-SYM) among patients with chronic constipation. Quality of Life Research, v. 24, n. 7, p. 1597–1605, 2015. DOI: 10.1007/s11136-014-0886-2.

PAGE, Matthew J. et al. PRISMA 2020 checklist. PRISMA Statement, 2021. Disponível em: https://prisma-statement.org/PRISMA-Checklist. Acesso em: 17 jul. 2025.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 explanation and elaboration: guidance for reporting systematic reviews. BMJ, London, v. 372, p. n160, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmj.n160. Acesso em: 17 jul. 2025.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, London, v. 372, n. 71, p. n71, 2021. Disponível em:

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13

https://doi.org/10.1136/bmj.n71. Acesso em: 17 jul. 2025.

PERGOLIZZI, J. V. Jr.; CHRISTO, P. J.; LEQUANG, J. A.; MAGNUSSON, P. The use of peripheral μ-opioid receptor antagonists (PAMORA) in the management of opioid-induced constipation: an update on their efficacy and safety. Drug Design, Development and Therapy, Auckland, v. 14, p. 1009–1025, 11 mar. 2020. DOI: https://doi.org/10.2147/DDDT.S221278.

TAUBEN, David; STACEY, Brett R.; FISHMAN, Scott (ed.); CROWLEY, Marianna (dep. ed.). Pharmacologic management of chronic non-cancer pain in adults. In: UpToDate. [S.l.]: Wolters Kluwer, 2023. Última atualização em 27 jul. 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-pharmacologic-management-of-chronic-pain-in-adults. Acesso em: 30 jul. 2025.

TANIGUCHI, Thiago Masashi; ABREU, Glicia Estevam de; PORTUGAL, Matheus Mascarenhas; BARROSO JÚNIOR, Ubirajara. Cross-cultural adaptation and validation of the Constipation Scoring System for the Brazilian population. Arquivos de Gastroenterologia, São Paulo, v. 59, n. 1, jan.–mar. 2022. DOI: 10.1590/S0004-2803.202200001-02.

WALD, Arnold, MD. Management of persistent unresponsive constipation in adults. In: UpToDate. [S.l.]: Wolters Kluwer, atualização mai./jun. 2025. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/management-of-persistent-unresponsive-constipation-in-adults. Acesso em: 30 jul. 2025.

WEBSTER, L. R. et al. Efficacy and safety of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: results from two randomized, controlled, phase 3 trials (COMPOSE-1 and COMPOSE-2). Pain, v. 158, n. 5, p. 1–11, 2017.

WEBSTER, L. R. et al. Long-term safety and efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: results from a 52-week phase 3 study (COMPOSE-3). Pain Medicine, v. 19, n. 1, p. 121–132, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines on the management of chronic pain in children (0–19 years of age). Geneva: WHO, 2020. ISBN 9789240017870.

Versão Final Homologada
15/12/2025 19:13