

O impacto das reações adversas envolvendo Morfina e Oxycodona em pacientes oncológicos: um estudo de revisão

The impact of adverse reactions involving Morphine and Oxycodone in oncology patients: a review study

DOI:10.34117/bjdv9n3-183

Recebimento dos originais: 24/02/2023

Aceitação para publicação: 22/03/2023

Eliane Almeida da Silva

Pós-Graduada em Farmacologia Clínica e Cuidados Farmacêuticos em Oncologia
Instituição: Instituto Racine
Endereço: Rua Rego Barros, 570, Jd. Vila Formosa - SP, CEP: 03460-000
E-mail: elianejusto.almeida@gmail.com

Débora Pimentel Caturani

Pós-Graduada em Farmacologia Clínica e Farmacoterapia
Instituição: Serviço Nacional de Aprendizagem Comercial (SENAC)
Endereço: R. Otoniel Mota, 39, Jd. Paulista - SP, CEP: 01433-040
E-mail: debora.caturani@drogaderma.com.br

Letícia Aparecida Uchôa

Pós-Graduada em Farmacologia Clínica e Farmacoterapia
Instituição: Serviço Nacional de Aprendizagem Comercial (SENAC)
Endereço: Rua Cesário Alvim, 174, Belenzinho - SP, CEP: 03054-000
E-mail: leticiasp_uchoa@hotmail.com

Gustavo Alves Andrade dos Santos

Pós-Doutor em Anatomia e Cirurgia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)
Instituição: Faculdade São Leopoldo Mandic de Araras
Endereço: Av. Dona Renata, 71, Centro, Araras - SP, CEP: 13606-134
E-mail: Gustavo.santos@slmandicararas.edu.br

RESUMO

Os pacientes oncológicos podem apresentar níveis variados de dor, os quais podem sofrer alterações de acordo com o estágio da doença. Um dos maiores problemas para se tratar a dor está na dificuldade de diagnosticá-la e mensurá-la, sendo esse fator o que mais reduz a qualidade de vida no tratamento de câncer. É necessário portanto realizar uma avaliação global e se necessário associar mais de uma classe de medicamentos para se obter os melhores resultados terapêuticos no alívio dela, conseguir diminuir o stress do paciente e alcançar um resultado positivo sobre a relação do mesmo com seus cuidadores da equipe de saúde e familiares. Com o objetivo de proporcionar melhor qualidade de vida ao paciente oncológico várias estratégias terapêuticas são utilizadas, porém muitas vezes as reações adversas advindas das mesmas podem comprometer outras funções fisiológicas e também trazer algumas consequências de impacto negativo no organismo. Este paciente será assistido por uma equipe multidisciplinar que além da saúde física, trabalhará a questão psicológica com a finalidade de avaliar as respostas ao tratamento e diminuir seu

sofrimento. O presente estudo de revisão busca elucidar quais são estas reações adversas a medicamentos (RAM), qual a droga de melhor escolha de acordo com a condição clínica do paciente, especificamente com relação à duas drogas que serão comparadas: Morfina e Oxiconona e qual o maior tempo de analgesia de acordo com o mecanismo de ação de cada fármaco. Com base na análise destes dados foi possível identificar a melhor opção terapêutica para o alívio da dor em pacientes oncológicos.

Palavras-chave: dor oncológica, Morfina, Oxiconona, reações adversas.

ABSTRACT

Cancer patients may present varying levels of pain, which may change depending on the stage of the disease. One of the biggest problems in treating pain is in the difficulty of diagnosing and measuring it, which is the one that most reduces the quality of life in the treatment of cancer. Therefore, it is necessary to carry out an overall evaluation and, if necessary, to associate more than one class of drugs in order to obtain the best therapeutic results in the relief of pain, as this will reduce the patient's stress by obtaining a positive result on the relation they have with their caregivers of the health team and their families. In order to provide a better quality of life to the cancer patient, several therapeutic strategies are used, but often the adverse reactions from them can compromise other physiological functions, and also have some negative impact on the body.

In order to provide a better quality of life to the cancer patient, several therapeutic strategies are used, but often the adverse reactions from them can compromise other physiological functions, and also have some negative impact on the body.

This patient will be assisted by a multidisciplinary team that, besides physical health, will also work on the psychological issue in order to evaluate the responses to the treatment and reduce their suffering. This review study seeks to elucidate these adverse drug reactions (ADRs), which is the drug of choice according to the patient's clinical condition, specifically regarding the two drugs that will be compared: Morphine and Oxycodone and which is the largest time of analgesia according to the mechanism of action of each drug. Based on the analysis of these data, it was possible to identify the best therapeutic option for the relief of pain in cancer patients.

Keywords: cancer pain, Morphine, Oxycodone, adverse reactions.

1 INTRODUÇÃO

O câncer consiste em um grupo de doenças com morbidade e mortalidade elevadas, além de apresentar alta incidência na comunidade. No Brasil, o câncer é a terceira causa de morte mais frequente em ambos os sexos, e nos próximos 30 anos as doenças oncológicas terão aumento de 20% nos países desenvolvidos e 100% nos países em desenvolvimento. A dor relacionada ao câncer acomete cerca de 50% dos doentes em todos os estágios da doença e em torno de 70% dos indivíduos com doença avançada. Em cerca de 80% dos casos, o processo patológico só é identificado em fases muito avançadas, quando a doença é incurável e a dor muito frequente¹.

Entende-se que a dor oncológica é um processo esperado e fisiopatológico da doença, sendo conhecida como uma dor insuportável e incontrolável, sendo classificada em dor crônica ou dor aguda².

A dor é o que mais reduz a qualidade de vida no tratamento do câncer, podendo em grande parte ser reduzida ou aliviada, mas nem sempre controlada. É importante salientar que a cessação da dor promove diminuição do stress do paciente e reflete positivamente sobre as relações com seus familiares, cuidadores e equipe de saúde³.

Um dos maiores problemas para tratar a dor está na dificuldade de diagnosticá-la e mensurá-la. A OMS (Organização Mundial da Saúde) orienta o tratamento por passos ou degraus que guiam a escolha terapêutica de acordo com a sua intensidade⁴. O sucesso para o tratamento da dor depende de uma abordagem multidisciplinar, assim como da atuação de profissionais que possam fazer a identificação completa das queixas, selecionar estratégias e avaliar as respostas à elas⁵.

1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER

De acordo com a organização mundial da saúde (OMS), é inquestionável que o câncer é um problema de saúde pública, especialmente entre os países em desenvolvimento, sendo esperado para as próximas décadas, um impacto de 80% dos mais de 20 milhões dos casos novos estimados para 2016. Para exemplificar melhor, a tabela 1 elaborada pelo Ministério da Saúde, traz as estimativas para os novos casos de câncer no Brasil em 2016, considerando as taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e o número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária⁶.

Tabela 1 – Estimativa de casos de Câncer no Brasil em 2016

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativas de casos novos							
	Homens				Mulheres			
	Estados		Capitais		Estados		Capitais	
	Casos	Taxa bruta	Casos	Taxa bruta	Casos	Taxa bruta	Casos	Taxa bruta
Próstata	61.200	61,82	13.940	64,93	-	-	-	-
Mama Feminina	-	-	-	-	57.960	56,20	18.990	79,37
Colo do útero	-	-	-	-	16.340	15,85	4.550	19,07
Traquéia, Bronquio, Pulmão	17.330	17,49	4.430	20,59	10.890	10,54	3.230	13,49
Cólon e Reto	16.660	16,84	5.560	25,80	17.620	17,10	6.210	25,95
Estômago	12.920	13,04	3.130	14,54	7.600	7,37	2.180	9,07
Cavidade Oral	11.140	11,27	2.780	12,95	4.350	4,21	1.230	5,04
Ovário	-	-	-	-	6.150	5,95	2.170	8,92

Linfoma de Hodgkin	1.460	1,46	450	1,74	1.010	0,93	400	1,33
Linfoma não Hodgkin	5.210	5,27	1.550	7,15	5.030	4,88	1.670	7,02
Glândula Tireóide	1.090	1,08	350	1,27	5.870	5,70	1.800	7,46
Sistema Nervoso Central	5.440	5,50	1.290	5,86	4.830	4,68	1.250	5,20
Leucemias	5.540	5,63	1.370	6,38	4.530	4,38	1.180	4,88
Pele Melanoma	3.000	3,03	840	3,86	2.670	2,59	740	2,96
Outras Localizações	51.850	52,38	11.890	55,45	47.840	46,36	11.820	49,33

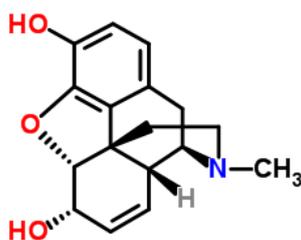
Fonte modificado de (INCA Rio de Janeiro - 2015)

A dor pode ser definida de várias formas, de acordo com a Associação internacional para o estudo da dor (IASP), normalmente ela é descrita como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em função de tal lesão, mas a dor pode ocorrer sem lesão tecidual e a sua intensidade pode não estar correlacionada com a gravidade da lesão observada⁷.

Muitos pacientes com câncer avançado sofrem por mais de um tipo de dor e o tratamento adequado vai depender da identificação de sua origem. De acordo com o Ministério da Saúde, antes de iniciar o tratamento farmacológico deve ser feita uma avaliação global do doente e da dor. Para caracterizar a dor é essencial determinar⁸: Localização, intensidade, tipo (somática, visceral, neuropática), início, duração/ variação diurna, fatores de alívio e agravamento, sintomatologia acompanhante, interferências na atividade da vida diária e etiologia (relacionada ou não à neoplasia).

Entre a seleção de analgésicos opióides de longa duração, estão atualmente aprovados no Brasil cinco analgésicos: Tramadol, Oxidona, Fentanil e Buprenorfina, sendo que esta última está aprovada no país para o tratamento da dor de moderada a intensa. A Buprenorfina e o Fentanil estão disponíveis também na forma farmacêutica transdérmica⁹. Citaremos a seguir dois desses medicamentos de escolha com suas respectivas estruturas moleculares: A Morfina e a Oxidona, para avaliar quais as principais reações adversas que cada um traz e analisar através de revisão de literatura qual a melhor opção de tratamento.

Figura 1 estrutura molecular da Morfina



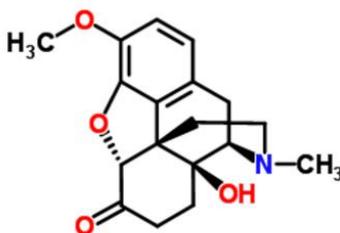
CHEMSPIDER, Estrutura molecular Morfina10.

Em 1806, Sertürner isolou o componente ativo de uma planta (resina da papoula) e nomeou-a Morfina em homenagem a Morpheus, deus dos sonhos, na mitologia grega. Apesar do alívio esperado da dor e ansiedade, a Morfina apresenta vários efeitos colaterais potenciais como: hipotensão, taquicardia, bem como bradicardia, depressão respiratória, náuseas e vômitos¹¹.

A Morfina atua em receptores de opiáceos μ , κ , δ , e receptor like-1) os quais medeiam ações distintas com subsequente ativação do efeito biológico. A utilização de analgésicos opiáceos aumentou significativamente as alternativas para o manejo da dor, porém o uso prolongado de opiáceos leva ao desenvolvimento de tolerância, resultando no aumento progressivo de doses necessárias para alcançar os efeitos analgésicos específicos¹².

Os opiáceos são classificados de acordo com sua potência analgésica: forte, intermediário ou fraco; sua origem: natural ou sintética e quanto à sua ação no receptor¹³.

Figura 2 – molécula Oxycodona



CHEMSPIDER, Estrutura molecular Oxycodona14.

A Oxycodona é um opióide semi-sintético potente, derivado da Tebaína, foi sintetizada em 1916 na Alemanha por Martin Freund e Edmund Speyer¹⁵. Atua como agonista dos receptores μ (mu) e agonista parcial dos receptores κ (kappa), o tempo para atingir a concentração plasmática máxima é de 1,3 horas após ingestão oral da forma de

liberação imediata e 2,6 horas após o uso da forma de liberação controlada. Possui 45% de ligação às proteínas plasmáticas, sua potência é duas vezes superior que a Morfina¹⁶.

O perfil farmacodinâmico da Oxycodona é constante e previsível e o alívio da dor ocorre após aproximadamente 1 hora de sua administração e persiste por cerca de 12 horas após o uso, além de possuir efeito ansiolítico¹⁷.

A Oxycodona possui alta biodisponibilidade oral (60 a 87%) devido ao baixo metabolismo pré-sistêmico ou metabolismo de primeira passagem¹⁸. Ela é metabolizada pelo CYP3A4 em Noroxicodona e pelo CYP2D6 em Oximorfona. A Oxycodona não é um pró-fármaco, no entanto o seu metabólito ativo, Oximorfona, possui significativo impacto na analgesia pois sua potência é aproximadamente 10 vezes mais alta que a da Morfina¹⁹. É extensamente metabolizada, somente 10% da dose é excretada de forma inalterada na urina²⁰. Após levantamento de dados no Micromedex foi possível identificar algumas reações frequentes que abordaremos a seguir.

Reações adversas (RAM) mais prevalentes: Prurido, sudorese, constipação, náuseas, vômitos, xerostomia, dor abdominal, sonolência, astenia, tontura, cefaléia.

RAM mais importantes: Hipotensão, parada cardíaca, dor no peito, insuficiência cardíaca, síncope, obstrução intestinal, diverticulite, reações de hipersensibilidade e depressão respiratória²³.

Tabela 2: comparativa entre as reações adversas da Morfina X oxycodona

REAÇÕES ADVERSAS	Morfina	Oxycodona
Sistema respiratório		
Depressão respiratória	+++	
Asma	+	
Hipóxia	+	
Broncoespasmo	+	
Gastrointestinal		
Xerostomia	++	
Constipação	++	
Náusea	++	+++
Diarreia	++	+++
Anorexia	++	
Dor abdominal	++	+
Emese	++	+++
Cardiovascular		
Dor no peito	++	
Taquicardia	+	
Fibrilação atrial	+	
Hipertensão	+	
Sistema nervoso		
Depressão	+	
Agitação	+	
Hipervigilância	+	
Alucinações	+	

Cefaleia		++
Vertigem		++ (em pacientes pediátricos)
REAÇÕES ADVERSAS		
	Morfina	Oxicodona
Geniturinário		
Retenção urinária	+	++
Hesitação urinária	+	
Disúria		++
Obs: Alto risco de retenção urinária quando a Morfina é administrada de forma epidural ou intratecal (aumenta o risco de sepse)		
Hematológico		
Anemia	++	
Leucopenia	++	
Trombocitopenia	+	
Endócrino		
Ginecomastia	+	
Amenorreia	+	
Redução da libido	+	
Músculo esquelético		
Astenia	++	
Artralgia	+	
Dor óssea	+	
Dermatológico		
Rash cutâneo	++	
Úlcera de decúbito	+	
Prurido	+	++
Rubor	+	
Erupção cutânea		++
Hiperidrose		++
Ocular		
Conjuntivite	+	
Miose	+	
Visão turva	+	
	Muito raras	
Hepática		
Aumento das enzimas hepáticas	+	
Edema periférico	++	
Hiponatremia	+	
Diminuição do apetite		++
	Outras	
Pirexia		+++

Legenda: (Efeitos adversos raros: +/Efeitos adversos comuns: ++/Efeitos adversos frequentes: +++)
Drugs.com (2016)

1.2 O PAPEL DO FARMACÊUTICO NO CONTROLE DA DOR ONCOLÓGICA

O farmacêutico dentro do seu âmbito profissional pode intervir quanto a necessidade de modificação da dose do medicamento, esquema posológico, inserção, substituição ou retirada de algum fármaco e atuar ativamente na educação do paciente quanto a forma de uso e administração do medicamento a fim de aumentar a adesão do paciente ao tratamento e educa-lo sobre medidas não farmacológicas, mas que otimizam a qualidade de vida²⁷.

2 DISCUSSÃO

Analisando as reações adversas da Morfina e da Oxacodona é possível identificar que a Morfina possui reações no sistema respiratório relatadas na literatura, como por exemplo a depressão respiratória, que é frequente. Já a Oxacodona não possui relato sobre isso.

A Oxacodona por sua vez, possui relatos considerados frequentes de reações no sistema gastrintestinal, como por exemplo: náusea, diarreia e emese. A Morfina possui alguns eventos adversos considerados comuns, como a xerostomia, constipação, náusea, diarreia, anorexia, dor abdominal e emese.

No sistema cardiovascular até o momento não há relato de reação adversa da Oxacodona, já a Morfina possui relatos raros de taquicardia, fibrilação atrial e hipertensão.

Existem duas reações relatadas como moderadas no sistema nervoso central após o uso da Oxacodona: cefaleia e vertigem, porém essas reações só foram observadas em crianças até o momento, já a Morfina possui relatos raros de depressão e hipervigilância.

No sistema geniturinário a Morfina apresenta retenção urinária e a Oxacodona, por sua vez possui retenção urinária e disúria como sintomas comuns.

A Oxacodona não possui relatos de reações hematológicas, oculares, hepáticas, dermatológicas, no sistema endócrino, no sistema muscular e nem relatos de hipersensibilidade, já a Morfina possui todas essas reações classificadas como raras, e reações citadas como comuns: anemia, leucopenia, astenia e rash cutâneo. E por fim temos a pirexia relatada como reação frequente deste medicamento.

3 CONCLUSÃO

Após análise da tabela 2 é possível observar que a Morfina possui 80% de reações frequentes, 61% de reações comuns, 98% de reações descritas como raras, a Oxacodona possui 20% de reações frequentes, 39% de reações comuns e 2% de reações raras. Desta forma é possível concluir que a Morfina possui mais reações adversas descritas quando comparada à Oxacodona.

Em alguns casos particulares a Morfina deve ser evitada, por exemplo, em pacientes com câncer gastrointestinal, ou alguma complicação significativa devido a frequência de reações adversas neste sistema. É necessário ter cautela também em pacientes com risco de parada cardiorrespiratória, pois há frequência de relatos de depressão respiratória. Com base na análise é possível concluir que a Oxacodona é uma ótima opção de tratamento, quando comparada à Morfina, principalmente por possuir o

mesmo mecanismo de ação, atuando apenas em receptores diferentes, e desta forma apresentar uma potência 10 vezes superior.

REFERÊNCIAS

1. ASSOCIAÇÃO INTERNACIONAL PARA O ESTUDO DA DOR (IASP). 1986. Disponível em: <<http://www.iasp-pain.org/>>. Acesso em: 17 maio de 2016.
2. CHEMSPIDER, MOLECULAR STRUCTURE MORPHINE. Disponível em: <<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4450907.html>>. Acesso em: 28 jun 2016.
3. CHEMSPIDER, MOLECULAR STRUCTURE OXYCODONE. Disponível em: <<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4450907.html>>. Acesso em: 28 jun 2016.
4. COSTA, João Evangelista da et al. DOR: IMPACTOS E ALTERAÇÕES NA VIDA DE PACIENTES ONCOLÓGICOS. Anais CIEH, Rio Grande do Norte, vol.2, n.1, p.1-11, 2015. Disponível em: <http://www.editorarealize.com.br/revistas/cieh/trabalhos/TRABALHO_EV040_MD2_SA4_ID1062_28072015020556.pdf> Acesso em: 15 maio 2016.
5. DEMANGE, Marco et al. ANÁLISE DE CUSTO DO CLORIDRATO DE OXICODONA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA (OXYCONTIN) NO MANEJO DA DOR EM PACIENTES SUBMETIDOS A ARTROPLASTIA, SOB AS PERSPECTIVAS PÚBLICA E PRIVADA NO BRASIL. J Bras Econ Saúde vol. 7, n.1, p.38-42, 2015. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/2175095/2015/v7n1/a4754.pdf>>. Acesso em: 18 maio 2016.
6. ESTADÍSTICAS DRUGS.COM (Estados Unidos da América) (Org.). MORPHINE. Disponível em: <<https://www.drugs.com/sfx/morphine-side-effects.html>>. Acesso em: 01 maio 2016.
7. ESTADÍSTICAS DRUGS.COM (Estados Unidos da América) (Org.). OXYCODONE. Disponível em: <<https://www.drugs.com/sfx/oxycodone-side-effects.html>>. Acesso em: 02 jun. 2016.
8. GREGORI, Manuela de et al. INDIVIDUALIZING PAIN THERAPY WITH OPIOIDS: THE RATIONAL APPROACH BASED ON PHARMACOGENETICS AND PHARMACOKINETICS. European Journal of Pain Supplements. vol. 4 n. 4 p.245-250, 2010. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.eujps.2010.09.011/full>>. Acesso em: 01 junho 2016.
9. KRAUSE, Lilian Hennemann; ASPECTOS PRÁTICOS DA PRESCRIÇÃO DE ANALGÉSICOS NA DOR DO CÂNCER. Revista do hospital universitário Pedro Ernesto, UERJ, Rio de Janeiro, vol. 11, n.2, p.38-49, 2012. Disponível em: <<http://www.e-publicacoes.uerj.br/ojs/index.php/revistahupe/article/view/8941>>. Acesso em: 18 maio 2016.
10. KUBICA, JACEK ET AL. IMPACT OF MORPHINE ON ANTIPLATELET EFFECTS OF ORAL P2Y12 RECEPTOR INHIBITORS. International Journal of

Cardiology, v.215, p.201-208, dez.2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27128531>>. Acesso em: 28 maio 2016.

11. LIMA, Antonio Douglas de et al. AVALIAÇÃO DA DOR EM PACIENTES ONCOLÓGICOS INTERNADOS EM UM HOSPITAL ESCOLA DO NORDESTE DO BRASIL. *Rev. dor.*, v.14, n.4, p.1-9, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-00132013000400007&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 14 maio 2016.

12. MENDES, Thaís Rezende et al. OCORRÊNCIA DA DOR NOS PACIENTES ONCOLÓGICOS EM CUIDADO PALIATIVO. *Acta Paul Enferm.*, Uberlândia, 27(4):356-61, 2014. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ape/v27n4/1982-0194-ape-027-004-0356.pdf>>. Acesso em: 01 maio 2016.

13. Micromedex 2.0 [Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc. 2016. OXYCODONE ; [citado em 2016 Jun 4]; [aproximadamente 132 telas]. Disponível em http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/B94613/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A6DE26/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Oxycodone&fromInterSaltBase=true&false=null&false=null&=null#

14. MOHAMED, Wasseem et al. COMPARISON OF TOLERANCE TO MORPHINE-INDUCED RESPIRATORY AND ANALGESIC EFFECTS IN MICE. *Toxicology Letters* 217 (2013) p. 251-259. Disponível em: <<https://www.elsevier.com/locate/toxle>>. Acesso em: 15 jun.2016.

15. MOTTA, Maria da Graça Corso da; DIEFENBACH Grassele Denardini Facin. DIMENSÕES DA VULNERABILIDADE PARAS AS FAMÍLIAS DA CRIANÇA COM DOR ONCOLÓGICA EM AMBIENTE HOSPITALAR. *Esc. Anna Nery*, Rio de Janeiro, vol. 17, n.3, p.1-13,2013. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-81452013000300482>. Acesso em: 01 maio 2016

16. PIMENTA, Cibele Andrucioli de Mattos; KOIZUMI, Maria Sumie; JACOBSEN, Manoel. DOR NO DOENTE COM CÂNCER: CARACTERÍSTICAS E CONTROLE. 1997. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_43/v01/artigo2_completo.html>. Acesso em: 03 abr. 2016.

17. RIO DE JANEIRO. MINISTÉRIO DA SAÚDE. (Org.). CUIDADOS PALIATIVOS ONCOLÓGICOS: CONTROLE DA DOR. 2001. Disponível em: <www.inca.gov.br>. Acesso em: 25 abr. 2016.

18. RIO DE JANEIRO. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (inca) (Org.). ESTIMATIVA | 2016 INCIDÊNCIA DE CÂNCER NO BRASIL. 2015. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/>>. Acesso em: 01 mar. 2016.

19. SNEADER, Walter. Drug Discovery: A History. In: SNEADER, Walter. DRUGS DISCOVERY. England: John Wiley & Sons Ltd, 2005. p. 119-119.

20. SOUZA, Daniela Scavone. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR EM PACIENTES COM CUIDADOS PALIATIVOS. Prata da casa, 3: escritas do cotidiano de uma equipe que cuida / São Paulo Interações Domiciliares Grupo MAIS . 1. ed., p.46-52, 2010. Disponível em: <http://www.obore.com/utilitarios/editor2.0/UserFiles/File/PRATA_3_COMPLETO.pdf#page=48> Acesso em: 14 maio 2016.
21. SOUZA, Joana Angélica Avena de Oliveira e; CORDEIRO, Benedito Carlos. ATENÇÃO FARMACÊUTICA ÀS PACIENTES ONCOLÓGICAS DE UM HOSPITAL DE GRANDE PORTE DO RIO DE JANEIRO. Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde. São Paulo v.3 n.2 6-9 abr./jun. 2012. Disponível em: <<http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/2012030201BR.pdf>>. Acesso em: 30 maio 2016.
22. TRECOT, Andrea M.; GENETICS AND IMPLICATIONS IN PERIOPERATIVE ANALGESIA. BEST PRACTICE E RESEARCH CLINICAL ANAESTHESIOLOGY, vol. 28, n. 2 p.153-166, 2014. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/journal/15216896>>. Acesso em: 18 maio 2016.
23. TRIVEDI, Dr. Mahesh; SHAIKH, Dr. Shafee; GWINNUTT Dr. Carl. TUTORIAL DE ANESTESIA DA SEMANA FARMACOLOGIA DOS OPIÓIDES (PARTE1). Sociedade Brasileira de Anestesiologia. p 1-5, 2014. Disponível em:< <http://tutoriaisdeanestesia.paginas.ufsc.br/files/2013/05/Farmacologia-dos-opi%C3%B3ides-parte-1.pdf>>. Acesso em: 20 jun.2016.