

EFEITOS COLATERAIS DOS MEDICAMENTOS OPIOIDES NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: REVISÃO DE LITERATURA

SIDE EFFECTS OF OPIOID DRUGS ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN CANCER PATIENTS: LITERATURE REVIEW

Luiza Barreto Lemos¹
Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior²

RESUMO: A terapia opioide constitui a principal escolha para quadros álgicos moderados a graves. Porém apesar de ser eficaz em relação à analgesia, traz diversos riscos para os enfermos que os utilizam, através dos efeitos colaterais que podem ocorrer em grande parte dos usuários. O propósito do presente estudo é trazer de forma sucinta, clara e objetiva estes possíveis riscos, de que forma isso ocorre, além de demonstrar a gravidade de interação do medicamento opiáceo com outras drogas. Foram incluídos para análise 20 artigos entre os anos de 2010 a 2020 de publicação, que tratassem do quadro álgico com opioides, que demonstrassem os mecanismos farmacológicos do funcionamento, e excluídos os artigos fora do intervalo de tempo visado ou divergentes do tema objetivado. O estudo traz a análise de cada sintoma gerado com o uso do fármaco e de que forma isso se dá, e demonstra o que foi relatado em cada artigo individualmente em relação aos desfechos após a realização da terapia medicamentosa. Foi possível inferir que o estudo farmacológico dessa droga é extremamente importante, visto sua relevância na função de analgesia, seu amplo uso e ainda, considerando a grande responsabilidade médica de evitar uma possível iatrogenia.

929

Palavras-chaves: Opioides. Dor. Câncer. Sistema Nervoso Central.

ABSTRACT: Opioid therapy is the main choice for moderate to severe pain. However, despite being effective in relation to analgesia, it brings several risks to the patients who use them, through the side effects that can occur in most users. The purpose of this study is to summarize these possible risks succinctly, clearly and objectively, how this occurs, in addition to demonstrating the severity of the interaction of the opiate drug with other drugs. Twenty articles were included for analysis between the years 2010 to 2020 of publication, dealing with pain with opioids, demonstrating the pharmacological mechanism of operation, the possible repercussions and sequelae; and articles outside the target time range or deviating from the subject matter were excluded. The study provides an analysis of each symptom generated with the use of the drug and how it happens and demonstrates what was reported in each article individually in relation to the outcomes after drug therapy. It was possible to infer that the pharmacological study of this drug is extremely important, given its relevance in the function of analgesia, its wide use and also, considering the great medical responsibility to avoid a possible iatrogeny.

Keywords: Opioids. Ache. Cancer. Central Nervous System.

¹Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. E-mail: luizabarretolemos@gmail.com.

²Docente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. E-mail: helcioserpa@yahoo.com.br.

INTRODUÇÃO

Os analgésicos opioides são medicamentos de grande importância nos quadros clínicos relacionados a dores fortes e contínuas. É o medicamento de escolha para terapêutica entre pacientes que não se beneficiam com o uso de outros tipos de antálgicos ou anti-inflamatórios em doses plenas para melhora de episódios álgicos. Dessa forma, é tido como o padrão ouro de escolha para amenizar a dor presente nos pacientes, principalmente oncológicos.¹

Apesar do seu efeito analgésico, são presenciados em um grande número de pacientes que fazem seu uso, efeitos colaterais consideráveis, principalmente no que se refere ao sistema nervoso central. Devido à atuação de seus compostos não ser seletiva, enfermos que fazem o uso de fármacos como lidocaína e morfina, embora se beneficiem com alívio do quadro doloroso, podem apresentar quadros de delírios, confusão mental, hiperlocomoção, mioclonia, sedação, prurido, tolerância e dependência. Além do acometimento neurológico, há relatos de quadros de toxicidade hepática e renal, assim como sintomas no trato gastrointestinal com a ocorrência de constipação e náuseas.^{1,2}

Os processos biológicos e neurais associados ao desenvolvimento dos diversos sintomas apresentados são diversos e apenas parcialmente elucidados até o presente momento. Sobretudo, o conhecimento acerca das substâncias envolvidas já é capaz de apontar diversas questões, demonstrando que, de fato, o uso desses medicamentos poderia inclusive, aumentar a sensibilização a dor crônica e assim tornar o usuário ainda mais dependente da droga e dos seus efeitos.³

A ausência de conhecimentos acerca das sequelas não idealizadas ocasionadas pelo medicamento pode gerar prejuízos para o entendimento do processo de melhora do paciente, assim como de seus familiares. Ademais, o fato de o fármaco levar a numerosos efeitos adversos pode fazer com que pacientes e médicos procurem solucionar estes sintomas gerados, ocasionando um quadro de polifarmácia, de forma iatrogênica.^{3,4}

O presente trabalho tem como objetivo avaliar o efeito dos opioides no sistema nervoso central de pacientes oncológicos e quais repercussões em longo prazo esses efeitos poderão gerar. Além disso, busca informar sobre a forma que os fármacos em questão podem agir, e quais seriam os meios fisiopatológicos e neuroendócrinos envolvidos na sua eficiência. Pretende ainda, expor de forma clara os presentes estudos acerca das interações com outras classes medicamentosas.

MATERIAIS E MÉTODOS

A partir da escolha do tema, foi feita uma busca sistemática por artigos científicos que analisassem dados acerca da farmacocinética dos medicamentos envolvidos na análise, assim como os resultados de suas interações para o organismo humano. Os descritores utilizados foram: Opioides; Dor; Câncer; Sistema Nervoso Central.

Os critérios de inclusão para a seleção do material utilizado foram as datas de criação, o conteúdo relacionado ao sistema nervoso central, assim como o uso de opioides em casos específicos, além de artigos relacionados à interação do fármaco de escolha com outras drogas. Foram incluídos estudos de artigos em inglês, português e espanhol;

Já os critérios de exclusão foram artigos publicados antes de 2010; estudos que demonstravam dados relacionados a apenas outros tipos de fármacos; Assim como artigos que excluíssem pacientes que realizam o uso de opioide ligados a dor ou a sintomatologia ligada ao câncer.

RESULTADOS

Para realização do estudo em questão, as bases de dados utilizadas foram Lilacs, Scielo, MedLine e Pubmed. A partir da pesquisa, foram selecionados artigos entre os anos de 2010 a 2020. A partir disso, foram achados na plataforma Lilacs 80 artigos relacionados com tema; Na Scielo apenas 18 artigos; 237 artigos na plataforma PubMed e 140 artigos na plataforma MedLine.

Dentre os tipos metodológicos de estudo, estiveram incluídos Relatos de Caso demonstrando os efeitos adversos do fármaco, o que se relaciona com o aumento da maleficência, assim como artigos de Revisão bibliográfica, Estudos Observacionais e Experimentais.

Foram analisados os temas apresentados, bem como seus conteúdos, sendo escolhidos 20 artigos para fazerem parte da presente revisão. Sendo estes divididos em anos de estudo, a escolha do medicamento descrito e o efeito colateral gerado pelo uso.

Dessa forma, é apresentado cada artigo analisado e os respectivos efeitos colaterais apresentados pelo uso de opiáceos, assim como a forma de administração realizada em cada caso, conforme o quadro 1.

Quadro 1 – Efeitos colaterais apresentados pelo uso de opiáceos abaixo.

Artigo estudado	Medicamento Utilizado com via de administração	Efeitos Colaterais
Jeske, 2019 ⁴	Opióides com indução generalizada	Depressão respiratória, sedação, vício
Kreek; reed; buttelman, 2019 ⁵	Metadona Via oral e Buprenorfina sublingual	Tolerância, dependência, abstinência, perda de controle, tendência a recaída, hiperalgesia
Seeber et al., 2019 ⁶	Opioide intratecal	Em mulheres: ciclos menstruais irregulares, amenorréia, disfunção da contração no parto. Em homens: perda de libido, fadiga, impotência, distúrbios de humor, patospermia, afeto na produção de testosterona e função do esperma. De modo geral: osteoporose, depressão, infertilidade
Ballantyne, 2018 ⁷	Opióides exógenos - via de administração não descrita	Tolerância; Dependência; Dor Crônica
Lin; lu, 2018 ⁸	Opioide oral com constância e especificamente, Morfina Intravenosa	Depressão respiratória, constipação, náuseas e vômitos; Tolerância, dependência física
Altarifi et al., 2017 ⁹	Morfina sem via de administração especificada	Constipação e tolerância
Corli et al., 2017 ¹	Morfina e Buprenorfina orais; Oxycodona e Fentanil transdérmico	Constipação, sonolência, xerostomia, náusea, vômitos, confusão mental, alucinações, mioclonia, dores musculares, gastralgia, disúria e coceira.
Chaves et al., 2017 ²	Morfina, Codeína, semi-sintéticos e sintéticos	Dependência, tolerância, abstinência e sintomas gastrointestinais.
Cosgrave; Shanaham; Colon, 2017 ¹⁰	Opióides de forma intratecal	Depressão respiratória, prurido, náusea e vômito
Villegas-pineda; palacio-garcía, 2017 ¹¹	Fentanil e hidromorfina transdérmica	Tolerância e hiperalgesia
Munjampalli; davis, 2016 ¹²	Morfina, Meperidina, tramadol - via de administração não descrita	Náusea, vômito, constipação, tontura, sedação, depressão respiratória, hiperalgesia, deficiência no sono, diminuição do desempenho psicomotor, e direção após dose estável
Pacifici, 2016 ¹³	Morfina em neonatos via venosa	Efeitos sedativos independente da dose
Miyano et al., 2015 ¹⁴	Tramadol sem via de administração descrita	Depressão respiratória, hiperalgesia, alodinia, dependência física.
Kotlinska; klepstad; haugen, 2015 ¹⁵	Morfina via oral, subcutânea, intravenosa, epidural, intratecal; Fentanil transdérmico e intravenoso; Metadona oral; Oxycodona oral; Tramadol combinado com petidina, tapentadol, hidromorfona e buprenorfina	Sedação, depressão respiratória, hiperalgesia, sintomas agudos de abstinência, delírios com alucinações, mioclonia, hiperalgesia, síndrome neuroléptica maligna, catatonia.
Dai; ou; chu, 2014 ¹⁶	Petidina via venosa através de rápida infusão	Dismetria, disartria, náusea, nistagmo, disfunções de funções do cerebelo e do funcionamento do sistema oculomotor
Javier et al., 2013 ¹⁷	Morfina subcutânea	Toxicidade renal e hepática, Tolerância e Hiperalgesia
Caraceni et al., 2012 ¹⁸	Opióide administrado de forma subcutânea, endovenosa e oral	Constipação, náusea, vômito, sedação, sonolência, alucinações e mioclonia

Orlando; damasceno; goulard, 2012 ³	Morfina intratecal; Tramadol intratecal; Fentanil subcutânea e intratecal	Déficit motor e sensorial; disfunção da bexiga e intestino, tolerância, déficit na memória, aprendizagem e cognição; Excitação, espasmos, mioclonia; confusão mental, mioclonia, alucinação, hiperalgesia, hipotermia e tremores;
Seal et al., 2012 ¹⁹	Morfina - via de administração não descrita	Problemas de saúde mental de modo geral
De all, 2011 ²⁰	Morfina intratecal	Vertigem e Nistagmo

Fonte: Dados da pesquisa

DISCUSSÃO

I. ENTENDENDO SOBRE O MEDICAMENTO

Os fármacos opioides são capazes de reduzir os efeitos nociceptivos e a percepção da dor nos enfermos que os utilizam. Os receptores desse tipo de substância são expressos em todo sistema nervoso em locais sensíveis a dor e em outros locais relacionados à emoção e recompensa. A ação farmacológica da droga é efetivada quando o composto químico exógeno, similar aos opioides endógenos presentes no corpo humano (como encefalinas, dinorfinas e morfina) se ligam a receptores opioides que possuem 4 subtipos: μ - receptores opioides (MORs), δ - receptores opioides (DORs), κ - receptor opioide (KORs), assim como um receptor recentemente descoberto, denominado nociceptina. Esses receptores são acoplados a canais de proteína G, o que apresenta relevância na diferenciação de seu funcionamento em relação a outros medicamentos. Eles estão presentes não só na parte central, mas também em regiões periféricas sensoriais assim como no sistema imunológico, tendo sua atuação não elucidada neste último sistema. ^{4,8}

Há maior atuação em relação a atividade antálgica nos receptores MORs enquanto que nos receptores DORs, a eficácia se relaciona com efeitos de dependência física e antidepressiva.⁴

É de suma importância relacionar o funcionamento desses medicamentos antinociceptivos com as células da glia que são auxiliares no desempenho do sistema nervoso central, principalmente no que diz respeito à micróglia e os astrócitos. Essas estruturas ativadas após estimulação da substância química dos medicamentos apresentados liberam citocinas (como TNF- α , IL-1 β , e IL-6) e quimiocinas, que

funcionam como mensageiros e mediadores, sensibilizam e modulam a resposta à dor ao opioide, levando a sua otimização. ^{7,8,17}

Entretanto, a atuação desses mediadores, apesar de modular de forma positiva inicialmente a atuação do fármaco, pode levar a hiperalgesia, tolerância e dependência, fatores que serão explicitados adiante. ⁸

Cabe ressaltar que o principal representante desse grupo farmacológico é a Morfina, que será o enfoque do estudo. Porém também serão analisados efeitos em outros medicamentos como Metadona, Tramadol, Fentanil. ^{3,12}

1.1 Tolerância

A tolerância se relaciona a perda do potencial de analgesia de um medicamento, o que resulta na necessidade de aumento na dosagem ingerida ao longo do tempo para cessação do quadro clínico. Essa alteração se dá porque a utilização dos opioides a longo ou mesmo em curto prazo pode ocasionar importantes alterações cerebrais que geram efeitos adversos como tolerância e dependência. ^{7,9,11}

Há variadas possíveis explicações para esse fenômeno. Uma dessas variáveis diz respeito à regulação negativa dos receptores opioides nos neurônios inibidores do GABA (ácido g-aminobutírico) que são responsáveis por manter em down-regulation os neurônios antinociceptivos. Com essa atuação, a ação de inibição da dor do sistema endógeno se torna prejudicada, gerando hiperalgesia e alodinia. ¹²

É importante relatar ainda, que existe uma correlação entre o hormônio liberador de corticotrofina (CRF) com o efeito de excitação e anti-excitação no momento da dor. Com o uso indiscriminado e abusivo, a interação entre opioides endógenos e exógenos com o hormônio supracitado é desregulada, ocorre maior expressão da ação opioide e isso se torna um ciclo vicioso, em que a tolerância a analgésicos opioides é aumentada e quanto mais se tenta sua retirada, aumenta-se a necessidade da ingestão do composto medicamentoso. Dessa forma, fica evidente a deficiência de recompensa. Assim como para qualquer vício em alguma droga, no caso da dor, funções analgésicas normais são sobrecarregadas e será cada vez mais difícil haver alívio e recompensa, exacerbando a necessidade do medicamento. ^{7,9}

Além das alterações já supracitadas, a tolerância e dependência de opioides ainda foram comprovadas devido a fatores inerentes às alterações ligadas a mecanismos

receptores e quimiotáticos. Alterações relacionadas à saúde mental como estresse, ansiedade ou bruscas mudanças no estilo de vida podem alterar a tolerância e dependência. Percebe-se que a necessidade contínua é prevista nos pacientes que apresentam sintomas de abstinência, mesmo ingerindo doses pequenas e habituais do medicamento. De forma sucinta, com a ingestão diária, há diminuição do tônus opioide endógeno, o que gerará no momento da retirada do medicamento, os sintomas de abstenção.^{10,19}

Cabe ressaltar que a tolerância relatada pode ainda ser resultado da neurotoxicidade que esses medicamentos podem causar. Estudos já demonstraram que com algum tempo da terapêutica, é possível a ocorrência de apoptose das células gliais e bloqueio neuroproliferativo, com resultante diminuição do número de neurônios presentes no sistema nervoso central, o que auxilia na diminuição do efeito analgésico do fármaco e a necessidade de aumento da dose, assim como acarreta inúmeros outros efeitos colaterais provenientes dessa perda.^{3,9,17}

É de extrema importância relacionar a tolerância com a retirada lenta e gradual do medicamento e a discussão do profissional acerca da explicação da dor contínua mesmo com a utilização do fármaco. Os pacientes encontram dificuldade em associar o quadro clínico incessante com a diminuição da medicação e acreditam que o sintoma algico está relacionado com a doença de origem, procurando assim sempre o aumento da dose para o possível alívio.^{7,5}

1.2 Outros efeitos colaterais VERTIGEM E NISTAGMO

No manejo de dor aguda, o opioide pode ser administrado de forma intratecal (via subaracnóidea). Já foram descritos casos de aparecimento de vertigem e nistagmo devido a essa forma de utilização. A alteração vista no sistema oculomotor é justificada pela presença de receptores opioides também presentes no núcleo vestibular medial. Dessa forma, ocorre inibição da atividade dos neurônios presentes neste local e diminuição de produção de sinais ligados a visão e equilíbrio.^{16,20}

Desse modo, pacientes que realizam terapia contínua através de opioides estão impossibilitados de realizar tarefas que exigem amplo desempenho relacionado a equilíbrio e direção, como dirigir automóveis ou operar equipamentos pesados que exijam grande autocontrole, devido à alteração no desenvolvimento psicomotor. Assim como todo medicamento depressor em relação ao sistema nervoso central, pessoas que utilizam

opioides periodicamente devem ser avaliados em relação as suas percepções e em relação ao desenvolvimento da capacidade motora. ¹⁶

1.3 Hiperalgisia

A atuação dos opioides gera um aumento a sensibilidade a dor, o que leva um aumento na necessidade de dosagem utilizada pelo paciente para a cessação do sintoma. Essa mudança na efetividade é possivelmente gerada pela morte celular programada que é gerada (apoptose através da perda de neurônios GABAérgicos), pela formação de metabólitos ativos da morfina no seu mecanismo de transformação farmacocinética no organismo humano, entre outros mecanismos relacionados a agonismo e inibição de sinapses específicas. Ademais, algumas experiências realizadas em dependentes químicos de opioides demonstraram que a diminuição do efeito antinociceptivo pelo uso crônico de opioide é gerada pela hiperalgisia. ^{11,15,17}

1.4 Sono e vigília

Opioides exógenos causam deficiência na qualidade do sono, em todos seus níveis de profundidade. Esse impacto pode passar despercebido como um efeito colateral clássico, visto que não há como diferenciar de quadros de insônia e deficiência do sono decorrente de patologias como câncer, vício ou inclusive a própria dor. ¹²

O ciclo sono-vigília é regulado por diversos hormônios. Entre eles, importantes neurotransmissores como a dopamina, acetilcolina e o GABA. De forma sucinta, a morfina altera a sinalização do GABA, o que interfere diretamente na atuação da dopamina, inibindo-a e alterando a qualidade do sono REM (conhecido como o sono profundo), e reduzindo sua duração. Essa alteração no sono gera alterações nas capacidades mentais, na memória, humor, entre outros aspectos. ^{12,13}

2.0 Medicamentos adjuvantes e interação

No momento em que o medicamento opiáceo já não atinge a analgesia esperada, são administrados aos pacientes medicamentos adjuvantes com o objetivo de atingir a origem da dor através de seus mecanismos neuropáticos. ¹⁵

Como a dor proveniente do câncer necessita de uma ampla dosagem de opioides, e em grande parte dos casos não é totalmente responsivo a esta terapia, é indicado a

implementação de medicamentos adjuvantes. Dentre os medicamentos de escolha, os principais são os antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina e imipramina), visto a atuação destes no sistema nervoso central, como também anti-inflamatórios antiepiléticos (como gabapentina e pregabalina).^{15,18}

Apesar da eficácia destas interações, efeitos colaterais perigosos como depressão respiratória podem ser ocasionados. Além disso, ainda é descrito sintomas como sonolência e tontura.¹⁸

Cabe relatar que alguns medicamentos, além dos antálgicos já descritos, que atuam de formas concomitantes podem gerar graves respostas com as interações pela enzima CYP_{3A4} (substância presente no metabolismo de substâncias que inativa e facilita a eliminação dessas) medicamentos como antibióticos e bloqueadores de canal de cálcio, que são utilizados para tratamento de pacientes oncológicos fazem parte da grande maioria das interações entre as drogas que ocorrem após introdução destes no esquema medicamentoso.^{4,15}

O fato é que há uma falta de evidência em relação a essas interações. Essa lacuna associada à necessidade de alterações nas doses utilizadas de opioides assim como outras mudanças na terapêutica, justifica vários sintomas que poderiam ser diminuídos se casos de interações tivessem maior elucidação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do estudo apresentado, vê-se que a terapia com medicamentos opioides possui grande eficácia na melhoria da dor moderada a grave, principalmente em pacientes oncológicos, sendo este um sintoma debilitante e de grande interferência na qualidade de vida desses enfermos.

Desta forma, conclui-se que a terapia opioide é o padrão ouro em relação a antinocicepção em pacientes oncológicos, porém deve haver um rigoroso critério nas suas prescrições, visto a possível gravidade de seus efeitos colaterais. É importante ressaltar que é inerente ao profissional médico a escolha do medicamento ideal e de sua dose para cada paciente, bem como os efeitos que a escolha poderá acarretar. Assim, o estudo buscou expor, de forma sucinta, os principais riscos aos quais os pacientes que utilizam a terapia opioide estão expostos e a importância do profissional médico ter ciência em relação a estas repercussões, para a redução de diligências em suas práticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CORLI, O. et al; Non-responsiveness and susceptibility to opioid side effects related to the clinical characteristics of cancer patients: a post-hoc analysis, *Pain Practice*, V. 18, Issue 6, P. 748-757, July 2018.
2. CHAVES, C. et al; Opioids and the blood-brain barrier: a dynamic interaction with consequences in disposition of drugs in the brain, *Current Neuropharmacology*, Vol. 15, No. 8 1157, p. 1156-1173, 2017.
3. ORLANDO, C. et al; Neurotoxicidade induzida por analgésicos: revisão de literatura. *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 16, n. 3, p. 139-148, set./dez. 2012.
4. JESKE, N. Dynamic Opioid Receptor Regulation in the Periphery, *Molecular Pharmacology* vol. 95, no. 5, p. 463-467, 1 May 2019.
5. KREEK, M. et al; Current status of opioid addiction treatment and related preclinical research, *Science Advance* Vol. 5, no. 10, eaax9140, 02 Oct 2019.
6. SEEBER B. et al; Opioids and reproduction. *Vitamins and Hormones*, Vol. 111, n. 10, p. 248-261, 2019
7. BALLANTYNE, J. The brain on opioids. *PAIN*. n. 159(9):p. S25-S30,2018 Sept.
8. LIN, C.; LU, D. Role of Neuroinflammation in Opioid Tolerance: Translational Evidence from Human-to-Rodent Studies. *Adv Exp Med Biol*. n. 1099, p.125-139, 2018.
9. ALTARIFI, A. et al; Effects of acute and repeated treatment with mu opioid receptor agonist TRV130 (olicecidine) in measures of antinociception, function gastrointestinal, and abuse of liability in rodents. *Journal of Psychopharmacology* [Internet]. 2017; [cited 2020 Jul 1];1-10. Available from: <https://journals.sagepub.com/>
10. COSGRAVE, D. et al; INTRATHECAL OPIOIDS. Tutorial 347 [Internet]. 2017 Feb 21 [cited 2020 Jun 10];347:(1-6). Available from: <https://www.wfsahq.org/virtual-library-results/documents>
11. VILLEGAS-PINEDA, M.; PALLACIO-GARCIA, C. Case report: Opioid tolerance and hyperalgesia after abdominal injury. *Revista Colombiana de Anestesiología*. n.45, p.(S1):12-15, Jan, 2017.
12. MUNJAMPALLI, S.; DAVIS, DE. Medicinal-Induced Behavior Disorders. *Neurol Clin*. 2016 Feb;34(1):133-69. doi: 10.1016/j.ncl.2015.08.006. PMID: 26613997.
13. PACIFICI, G. Metabolism and pharmacokinetics of morphine in neonates: A review. *Clinics*, v. 71, n. 8, p. 474-480, Aug. 2016

14. MIYANO, K.; YOKOYAMA, T. Tramadol and its metabolite m1 selectively suppress transient receptor potential ankyrin 1 activity, but not transient receptor potential vanilloid 1 activity. *Anesth Analg.* n. 120(4), p.790-798, 2015.
15. KOTLINSKA-LEMIESZEK, A.; KLEPSTAD, P. Haugen DF. Clinically significant drug–drug interactions involving opioid analgesics used for pain treatment in patients with cancer: a systematic review, *Drug Des Devel Ther* n. 9, p. 5255-5267, 2015.
16. DAI, Y. et al; Cerebellar and oculomotor dysfunction induced by rapid infusion of pethidine, *BMJ Case Rep* [internet] 2014; [cited 2020 May 15];1-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962981/>
17. QUILODRAN, J. et al; Subacute effect of subcutaneous morphine administration on neuronal apoptosis in the cerebral cortex of male CF-1 mice. *Revista El Dolor* n.59, p. 26-30, 2013.
18. CARACENI, A. et al; Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the eapc, *Lancet Oncology* [internet] 2012; [cited 2020 Jun 10] n. 13: e58-e68. Available from:<https://paliativo.org.br/download/use-of-opioid-analgesics-in-the-treatment-of-cancer-pain-evidence-based-recommendations-from-the-eapc/>
19. SEAL, K. et al; Association of Mental Health Disorders with Prescription Opioids and High-Risk Opioid Use in US Veterans of Iraq and Afghanistan. *JAMA* [internet] 2012; [cited 2020 May 23]307(9):940-947. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1105046>
20. DE ALL, J. et al; Vertigo with vertical nystagmus by morphine administration intrathecal and reversal with naloxone. *MEDICINE.* n. 71, p. 457-458, 2011 Jun