

Dor crônica não oncológica e a crise dos opioides: revisão narrativa.

Non-cancer chronic pain and the opioid crisis: narrative review

Paloma Bellucci Ortolan¹; Rita Barradas Barata^{2*}

1. Mestrado Profissional em Saúde Coletiva. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil
ORCID: 0000-0002-6949-0373.

2. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), Departamento de Saúde Coletiva, São Paulo, SP, Brasil. ORCID:
0000-0002-7215-9788.

***Autor correspondente:** Rita Barradas Barata. ORCID: 0000-0002-7215-9788. Rua Dr. Cesário Mota JR, 6º andar - sala 11 - Santa Cecília,
São Paulo, SP, telefone: (11) 3367-7776. E-mail: rita.barradasbarata@gmail.com

Data de Submissão: 23/01/2023; Data do Aceite: 31/10/2023

Citar: ORTOLAN, P.B.; BARATA, R.B. Dor crônica não oncológica e a crise dos opioides: revisão narrativa. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 5, n. 3, p. 10-29, 2023. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.5.3-2>

RESUMO

Esta revisão narrativa apresenta uma série de aspectos relacionados com a ampliação do uso de medicamentos opioides para o tratamento da dor crônica não oncológica. O objetivo principal foi analisar o conhecimento atual sobre os potenciais riscos do uso prolongado de opioides com ênfase no desenvolvimento de tolerância, intoxicações e overdoses fatais. A revisão foi construída através da integração de resultados de pesquisa populacional publicadas sobre o tema, protocolos clínicos para o manejo da dor crônica e o relatório da comissão Stanford-Lancet sobre a crise dos opioides na América do Norte. Foram discutidos alguns aspectos relativos à dor crônica não oncológica, as características dos opioides naturais, semissintéticos e sintéticos, questões relacionadas a prescrição de opioides para dor crônica não oncológica, a crise observada nos Estados Unidos e Canadá nos últimos 25 anos, o risco da ocorrência em outros países e algumas propostas para o enfrentamento do problema. Tendo em vista a complexidade do problema, as diversas interações entre o uso clínico e o uso recreativo desses narcóticos, e a falta de evidências científicas sólidas sobre a efetividade do tratamento para dores crônicas, conclui-se pela necessidade de maior desenvolvimento técnico e científico visando o atendimento da necessidade de saúde e a redução dos riscos associados.

Palavras-chave: Dor crônica; Analgésicos opioides; Prescrições; Epidemia de Opioides.

ABSTRACT

This narrative review presents a series of aspects related to the expansion of the use of opioid drugs for the treatment of chronic non-cancer pain. The main objective was to analyze current knowledge about the potential risks of prolonged use of opioid medications with an emphasis on the development of tolerance, poisoning, and fatal overdoses. The review was built through the integration of population research results published on the subject, clinical protocols for the management of chronic pain and the report of the Stanford-Lancet commission on the opioid crisis in North America. Some aspects related to chronic non-cancer pain were discussed as to the characteristics of natural, semi-synthetic, and synthetic opioids; their prescription; the crisis observed in the United States and Canada in the last 25 years, and the risk of occurrence in other countries, as well as some proposals to face this problem. It is relevant to the complexity of the problem the different interactions between the clinical use and the recreational one of these narcotics, and the lack of solid scientific evidence on the effectiveness of the treatment for chronic pain, it is concluded that there is a need for greater technical and scientific development aimed at meeting health needs and reducing associated risks.

Keywords: Chronic pain; Analgesics, Opioid; Prescriptions; Opioid Epidemic.

INTRODUÇÃO

Os anos 2000 testemunharam aumento dramático na prescrição de analgésicos opioides, principalmente para dor crônica não oncológica, bem como aumento no vício, desvio e overdose fatal. Houve um aumento mundial de 200% nas mortes relacionadas a overdoses de drogas envolvendo analgésicos opioides e heroína, de 2000 a 2014. (MARRA *et al.*, 2018) Os americanos são os maiores usuários de opiáceos, consumindo 80% do suprimento global. (MANCHIKANTI *et al.*, 2010)

Consideramos importante chamar a atenção da comunidade de profissionais para os efeitos devastadores que o uso indiscriminado e sem controle, de medicamentos opioides para o tratamento de dor crônica não oncológica representa, do ponto de vista dos seus efeitos deletérios em âmbito individual e populacional. (HUMPHREYS *et al.*, 2020)

A maioria da literatura disponível é de origem norte-americana, quase que exclusivamente do Canadá e Estados Unidos, havendo ainda informações insuficientes para o Brasil. Esperamos com essa revisão traçar um retrato da complexidade do problema ressaltando a necessidade de tratamento adequado da dor crônica, porém com grande responsabilidade por parte dos profissionais e das autoridades sanitárias, tendo em vista as inter-relações entre o consumo clinicamente prescrito e o uso ilegal e os riscos crescentes de overdoses fatais, quadros graves de intoxicação, habituação e dependência.

A questão central tratada nesta revisão é a prevalência da dor crônica de natureza não oncológica e o uso de opioides em seu tratamento, bem como os riscos associados a este uso, com ênfase na caracterização da chamada crise dos opioides, observada nos Estados Unidos e Canadá nos últimos 25 anos.

METODOLOGIA

Os artigos e documentos técnicos utilizados na elaboração da revisão foram identificados a partir de busca na base do PubMed de artigos em inglês, espanhol, português, italiano ou francês. Os descritores utilizados na busca foram: *opioids*, *opioid prescription*, *opioid use*, *opioid crisis*, *opioid epidemic*, *chronic pain*. O período de publicação foi definido entre 1990 e 2020. Foram incluídos artigos com enfoque populacional ou de saúde pública. Não foram incluídos textos exclusivamente farmacológicos ou clínicos.

Os documentos foram selecionados a partir da pertinência à temática e da qualidade metodológica, além de descartar aqueles que revelavam nítido conflito de interesses, dos autores ou do veículo de divulgação.

A revisão narrativa se destina a integrar evidências provenientes da análise qualitativa de artigos e documentos técnicos. Optou-se pela análise documental e pela técnica de análise categorial temática a fim de garantir maior rigor metodológico e por permitir o uso de avaliação crítica de evidência científica na identificação e organização das informações necessárias para responder as questões levantadas nos objetivos do estudo.

A revisão está organizada nos seguintes tópicos: necessidade de tratamento para dor crônica, opioides, prescrição de opioides, características epidemiológicas da crise, riscos de disseminação para outros países e as estratégias para minimizar os efeitos da crise e para evitar que ela ocorra onde ainda não está instalada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dor Crônica não oncológica

Dores agudas associadas a doença, lesão ou cirurgia recente, geralmente regredem com a recuperação dos tecidos afetados, enquanto na dor crônica, envolvendo aspectos neurológicos, emocionais e comportamentais, os sintomas podem perdurar por três meses ou mais, produzindo algum grau de limitação ou incapacidade, com reflexos negativos sobre a qualidade de vida, a funcionalidade e o desempenho social (AMDG, 2015).

A dor é uma das razões mais frequentes para adultos procurarem assistência médica. Por ser um processo complexo, influenciado por múltiplos fatores, a efetividade de diferentes tratamentos depende do tipo de dor e das condições subjacentes. A dor crônica pode ser acompanhada de transtornos mentais e abuso de substâncias legais ou ilegais. Parece haver maior risco de ideação suicida e suicídio em pacientes com dor crônica (DOWELL *et al.*, 2022).

A dor pode permanecer não diagnosticada em diferentes subgrupos da população, havendo diferentes probabilidades de obter tratamento adequado para diferentes grupos raciais ou étnicos, mulheres, idosos, pessoas com déficit cognitivo, usuários de drogas, pessoas com transtornos mentais, pacientes em estado terminal e outras situações (DOWELL *et al.*, 2022).

Vários inquéritos populacionais têm buscado aferir a prevalência da dor, crônica ou não, na população adulta. Estudos realizados nas décadas de 1980 e 1990 apontaram frequências altas de dores musculares e articulares, afetando distintos segmentos corporais, destacando-se as dores na coluna cervical ou lombar (ROSSETO *et al.*, 1999).

Os problemas crônicos de coluna têm recebido maior atenção sendo apontados em 2010 como a principal causa de anos perdidos por incapacidade. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, realizada no Brasil em 2013, aproximadamente 25 milhões de adultos apresentavam problemas de coluna (ROMERO *et al.*, 2018).

Dores crônicas na coluna foram relatadas por 18,5% dos entrevistados pela Pesquisa Nacional de Saúde, com a prevalência de 15,5% em adultos do sexo masculino (IC95%: 14,7-16,4) e 21,1% em mulheres adultas (IC95%: 21,2-22,0). Os fatores associados foram ter 65 anos ou mais (OR=6,06) e estado de saúde ruim ou péssimo (OR=5,0 e OR=8,6), provavelmente por causalidade reversa. Outras condições associadas foram o sobrepeso e a obesidade, hipertensão arterial e hipercolesterolemia, e exercer atividade física pesada no trabalho ou no domicílio. A prevalência foi inversamente proporcional ao nível de escolaridade (MALTA *et al.*, 2017).

Em 2014 a prevalência de dor crônica não oncológica na Alemanha foi de 28,3 para cada 100 adultos, sendo que 7,3% tinham dor crônica incapacitante. As síndromes mais frequentes foram a dor lombar e as osteoartrites (PETZKE *et al.*, 2020). O problema da dor crônica representa um custo anual de US\$ 500 bilhões nos Estados Unidos e de £ 12 bilhões no Reino Unido (TODD *et al.*, 2018).

O problema da dor crônica não oncológica é extremamente complexo envolvendo uma condição produzida por um conjunto muito amplo de determinantes, com grande variedade de apresentações, sem dispor de meios objetivos de diagnóstico e com ampla gama de terapêuticas não farmacológicas e farmacológicas disponíveis sem uma clara demonstração de efetividade.

O que são os opioides?

O uso do ópio como analgésico com finalidades medicinais e recreacionais ocorre há milhares de anos. O ópio contém em sua composição vários alcaloides como morfina, codeína, tebaína, papaverina, e outros, com efeitos analgésicos, antidiarreicos e produtores de euforia. Estes produtos naturais são chamados de opiáceos (AMB, 2012; SILVA, MARINHO, 2020).

A identificação da estrutura química da morfina tornou possível o desenvolvimento dos opioides semissintéticos, derivados químicos obtidos com modificações parciais da estrutura química da morfina (heroína, hidroxiconona, oxicodona e oximorfona). Os opioides sintéticos são totalmente desenvolvidos em laboratório, não dependendo mais do produto natural, e incluem o fentanil, a meperidina, o propoxifeno, a metadona e o tramadol (AMB, 2012, SILVA, MARINHO, 2020).

Os opioides passaram a ter indicação terapêutica ampliada para dor crônica oncológica e cuidados paliativos, situações em que a intensidade da dor e o menor tempo potencial de uso continuado, tornavam os benefícios maiores do que os riscos de abuso e dependência. Os sintéticos como a metadona passaram a ser indicados também em programas de desintoxicação para o tratamento da dependência (AMB, 2012).

A Organização das Nações Unidas (ONU) estima que, em 2019, 53 milhões de pessoas consumiram opioides. Entre 2009 e 2017, 62 novos opioides sintéticos foram registrados, dos quais 48 são análogos do fentanil (SILVA, MARINHO, 2020).

A partir de meados dos anos 1980, houve forte movimento de diferentes segmentos incluindo profissionais médicos, sociedades científicas, grupos de defesa de pacientes, indústria

farmacêutica, para que ao uso de opioides fosse ampliado para pacientes com dor crônica não oncológica apesar dos riscos que o uso prolongado poderia apresentar em termos de abuso e dependência (HUMPHREYS *et al.*, 2022).

A ampliação da indicação produziu aumento das prescrições e do consumo de opioides de uso terapêutico e criou um mecanismo de escape do mercado legal para o mercado ilegal de narcóticos vindo a se constituir em um novo problema de saúde pública.

A prescrição de opioides para a dor crônica não oncológica

Durante os anos 1990, as restrições à prescrição de opioides para dor crônica não oncológica foram amenizadas e vários protocolos para o manejo da dor, em pacientes hospitalizados ou em acompanhamento ambulatorial, implementados pela *Joint Commission on Accreditation of Health Care*, em 2000, levaram as sociedades médicas a defenderem o uso de opioides para o tratamento da dor crônica não oncológica (MANCHIKANTI *et al.*, 2010).

Na primeira década do século XXI, permaneciam as preocupações quanto à eficácia do uso prolongado, os efeitos fisiológicos indesejáveis, e efeitos adversos como a tolerância, o abuso e as overdoses fatais (MANCHIKANTI *et al.*, 2010). O crescimento exponencial das prescrições nos Estados Unidos e Canadá, resultaram em consumo desproporcional, de modo que os americanos, que correspondem a apenas 4,6% da população mundial consumiam 80% do suprimento global de opioides, 99% do suprimento de hidrocodona e 70% dos opioides ilegais (MANCHIKANTI *et al.*, 2010). O Canadá é o segundo país com maior consumo de opioides, com um em cada 5 adultos já tendo recebido uma prescrição, e um em cada 8, terem um amigo ou familiar que se tornou

dependente em 5 anos após o uso (ABDESSELAM *et al.*, 2018).

Entre 1997 e 2007, nos Estados Unidos, a venda no varejo de medicamentos contendo opioides aumentou de 50 milhões de gramas para 126 milhões, crescendo 149% em 10 anos. As vendas médias per capita passaram de 74 mg/pessoa ano em 1997 para 369 mg/pessoa ano em 2007, aumentando a dosagem dispensada em 402%. O inquérito nacional de uso de drogas, realizado em 2008, estimou que cerca de 20 milhões de americanos com 12 anos e mais consumiram drogas nos 30 dias que antecederam o inquérito (consumo atual) incluindo medicamentos prescritos e drogas ilegais. Cerca de 4,7 milhões haviam consumido medicamentos para controle da dor. O número de novos usuários de opioides foi estimado em 2 milhões sendo aproximadamente 500 mil apenas para a oxicodona. A prevalência de uso foi maior entre homens jovens, desempregados, residindo em grandes áreas metropolitanas. Grupos com risco extremamente alto foram os presidiários (27,8%) e os indivíduos em liberdade condicional (34%), pessoas com problemas mentais maiores (30%) ou estresse psicológico severo (19%) (MANCHIKANTI *et al.*, 2010).

As fontes de obtenção de medicamentos opioides prescritos, por indivíduos que não eram os titulares das prescrições incluíam: obtenção gratuita de parentes ou amigos para quem a prescrição havia sido feita (51%); 9% compraram os comprimidos de parentes ou amigos e 5% roubaram. Apenas 4% obtiveram os medicamentos por meio de traficantes e menos de 0,5% compraram os medicamentos pela internet. Deste modo, ficou patente o que se convencionou chamar de porta giratória entre a prescrição legal e o consumo ilegal de medicamentos

opioides, ou a diversificação das prescrições para indivíduos sem recomendação médica para o uso do medicamento (MANCHIKANTI *et al.*, 2010).

Na ausência de evidências científicas sobre a efetividade e segurança do uso de opioides no manejo da dor crônica não oncológica, os defensores da terapêutica se baseiam na reconhecida eficácia dos opioides como analgésicos nas situações agudas e na experiência dos profissionais que tratam pessoas com dependência, indicando que esses indivíduos podem levar uma vida relativamente normal do ponto de vista do trabalho e das relações sociais. Entretanto, o desenvolvimento de tolerância, bastante frequente em regimes mais longos, leva ao aumento progressivo das dosagens, aumentando o risco de intoxicação, adição e overdose (MANCHIKANTI *et al.*, 2010).

Na Austrália, o uso de opioides aumentou entre 2006 e 2015, 51% em relação à dosagem consumida, 44% na dispensação, 238% na dispensação de drogas mais potentes, enquanto o uso de opioides fracos permaneceu constante ou declinou (SHIPTON *et al.*, 2018).

Na Alemanha o número de prescrições também aumentou na primeira década do século XXI, passando de 3,31% para 4,53% das prescrições, considerando todos os tipos de narcóticos. Excluindo a codeína, o aumento foi de 5,9% e entre 2006 e 2010 os adesivos de fentanil foram os opioides fortes mais prescritos no país (SHIPTON *et al.*, 2018).

Na Noruega houve grande aumento das prescrições, principalmente na população geriátrica, passando de 8,6 por mil em 2005 para 13,3 por mil em 2010. Os opioides mais prescritos foram a oxicodona e a buprenorfina (SHIPTON *et al.*, 2018).

No Brasil, dados do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados da ANVISA mostraram aumento da prescrição de opioides, passando de 1,6 milhões em 2009 para 9 milhões em 2015. As taxas passaram de 8,28 prescrições por mil habitantes para 44,25, em sete anos. No país predominaram as prescrições de opioides naturais como a codeína, representando 98% das vendas. A oxicodona apareceu em 1,8% das prescrições dispensadas e o fentanil em 0,10%. As taxas de dispensação foram de 43,40 receitas por mil habitantes para codeína, 0,80 por mil para oxicodona e 0,05 por mil para o fentanil (KRANCZYK *et al.*, 2018).

Entre 2005 e 2015, nos Estados Unidos, as prescrições de opioides para condições dolorosas em consultas a serviços de atendimento de emergências registraram 21 milhões de visitas-ano nas quais foram administrados opioides e 15 milhões de prescrições pós alta. Os fatores preditores para a administração e prescrição foram idade adulta (menor de 65 anos), raça branca, gênero feminino, escore alto para dor, ter sido realizado um exame de imagem, ter um diagnóstico de dor na coluna ou musculoesquelética (MARRA *et al.*, 2018).

Os Estados Unidos apresentavam prevalência de dor crônica, padronizada por idade, semelhante àquela observada na população da França e da Itália. No entanto, o consumo diário per capita de opioides era 6 a 8 vezes maior, segundo dados de 2013 (SALMOND, ALLREAD, 2019).

Gomes e colaboradores (2018) analisaram todos os óbitos associados ao consumo de opioides ocorridos em Ontário, no Canadá, entre 2013 e 2016, buscando diferenciar aqueles relacionados a prescrições daqueles produzidos pelo consumo ilegal. Os autores consideraram a existência de uma prescrição ativa no momento do óbito ou uma

prescrição recente (30 a 180 dias antecedendo o óbito). A prescrição ativa foi observada em 38% dos óbitos em 2013 e em 32%, em 2016.

Cerca de 1/3 dos óbitos analisados apresentaram no exame toxicológico pós-morte a presença também de drogas ilícitas, indicando o uso conjunto de medicamento prescrito e outras drogas.

A comparação entre os óbitos ocorridos em usuários de medicamentos prescritos e usuários de opioides ilegais mostrou que entre os primeiros havia maior equilíbrio quanto ao sexo (54% masculino e 46% feminino), predomínio de adultos de 45 anos ou mais, pertencentes aos quintis mais altos de renda. As prescrições incluíam oxicodona em 33 a 36% dos casos, hidromorfona em 21 a 28% e fentanil em 15 a 23%. Cerca de 2/3 das prescrições haviam sido feitas 4 dias antes do óbito (GOMES *et al.*, 2018).

Todd e colaboradores (2018) analisaram 23 milhões de prescrições na Inglaterra, em 2014, para verificar em que medida a distribuição refletia a necessidade de tratamento da dor crônica. Após ajuste por idade, renda, escolaridade, estado geral de saúde e prevalência de sintomas de ansiedade, a prescrição de opioides correspondia à prevalência da dor crônica na população. Houve associação inversa entre o uso de opioides e o estado geral de saúde e diretamente proporcional aos quintis de renda.

O inquérito nacional sobre acesso, uso e promoção do uso racional de medicamentos (PNAUM) realizado no Brasil em 2013-2014, mostrou que a prevalência de uso de analgésicos nos adultos foi de 25,9%, porém a maioria do consumo foi de analgésicos não opioides (18,5%) com apenas 0,5% de uso de opioides. Entre os que consumiram opioides houve predomínio de mulheres, pessoas com 60 anos ou mais e com

alto nível de escolaridade. A codeína respondeu por praticamente 40% dos opioides consumidos (DAL PIZZOL *et al.*, 2019).

Camargo (2020) estudou uma amostra de médicos brasileiros para entender por que as taxas de prescrição de opioides é tão baixa no país. Cerca de 52% (respostas não mutuamente exclusivas) apontaram o receio de induzir dependência como principal motivo e 50%, a dificuldade em obter o receituário tipo A, específico para a prescrição de medicamentos controlados. Atenta-se que 43% mencionaram não prescrever esses medicamentos por falta de conhecimento farmacológico adequado e 21% apontaram a recusa dos próprios pacientes como razão para não prescrever.

Wilton e colaboradores (2021) realizaram um estudo de coorte com cerca de 60 mil indivíduos na província de British Columbia, Canadá, para analisar a associação entre a prescrição de longa duração de opioides, para tratamento de dor crônica não oncológica, e o início do uso de drogas injetáveis, em indivíduos sem história prévia de uso de drogas. As pessoas foram classificadas, segundo o tempo e a dosagem dos medicamentos prescritos, em quatro grupos: uso crônico (mais de 90 dias), uso esporádico (com intervalos de mais de seis meses entre as prescrições), uso agudo (menos de 7 dias) e não uso. Após 5 a 8 anos de seguimento, a taxa de iniciação ao uso de drogas injetáveis foi de 0,8 casos por mil pessoas-ano no grupo dos indivíduos que não receberam prescrição de opioides; 1,3 casos por mil para os que receberam prescrição para uso agudo; 2,6 casos por mil para os que receberam prescrições esporádicas de longo termo; e, 8,1 casos por mil para os que receberam prescrições para uso crônico.

O risco foi diretamente proporcional à dosagem prescrita sendo alto mesmo para doses inferiores a 50 equivalentes diários de morfina (5,0 casos por mil) e para doses inferiores a 90 equivalentes diários (9,1 casos por mil). Para dosagens entre 90 e 199 equivalentes diários de morfina, 15,6 indivíduos em mil iniciaram o uso de drogas injetáveis e com doses iguais ou superiores a 200 equivalentes diários de morfina, a taxa chegou a 22,4 indivíduos por mil. (Wilton, 2021) O risco foi maior para os indivíduos menores 34 anos e do sexo masculino. O risco foi diretamente proporcional ao nível de privação socioeconômica. (WILTON *et al.*, 2021)

Zhu e colaboradores (2019) estudaram 86 milhões de segurados de planos privados de saúde nos Estados Unidos entre 2012 e 2017. Os pesquisadores identificaram que 20 milhões dos segurados receberam ao menos uma prescrição de opioides nesse período, sendo 11 milhões de prescrições iniciais. Ao longo do tempo, as prescrições iniciais diminuíram passando de 1,63% por mês em 2012 a 0,75% em 2017. As prescrições para uso de mais de 3 dias diminuíram em 57% e aquelas com uso previsto de mais de 7 dias sofreram redução de 68%. Quedas semelhantes foram observadas para prescrições com dosagens diárias médias (57%) e dosagens diárias altas (67%). O número de médicos que iniciaram uma terapia com opioides diminuiu em 29%. Essas tendências de redução foram observadas mesmo antes do lançamento do manual de orientações elaborado pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) em 2016.

O *International Narcotics Control Board* aponta que os opioides de uso clínico são pouco consumidos na África, Ásia, América Central e Caribe, América do Sul, Leste e Sudeste europeus. O maior

consumo é observado nos Estados Unidos e no Canadá. A estimativa da taxa de dependência a esses medicamentos foi de 510 casos por 100 mil habitantes, em 2017. Nos Estados Unidos a taxa de dependência chegou a 1.347 casos por 100 mil habitantes (DEGENHARDT *et al.*, 2019).

O risco de desenvolvimento de dependência é estimado em 5% (IC95%: 0 a 31%) conforme os riscos sociais que incluem a disponibilidade e facilidade de acesso, uso pelos pares, história familiar de uso de drogas, maus tratos na infância e conflitos parentais; e, os riscos individuais relacionados com o gênero masculino, baixa escolaridade, problemas mentais e estresse pós-traumático (DEGENHARDT *et al.*, 2019).

Os dados mencionados demonstram algumas tendências importantes no que se refere às prescrições de opioides para dor crônica não oncológica: primeiramente, a expansão das indicações foi seguida por crescimento exponencial das prescrições, de maneira mais significativa nos países ricos da América do Norte e Europa; aumento nas dosagens prescritas; aumento relativo do consumo por parte de mulheres, indivíduos mais velhos, com maior escolaridade e nível de renda; o uso prolongado foi acompanhado por aumento do risco de efeitos colaterais indesejáveis e eventos adversos como abuso, dependência e overdoses fatais.

Ao longo dos últimos 30 anos foram bem documentadas as inter-relações entre o mercado legal e o mercado ilegal para essas drogas, que além da porta giratória, em que parte dos medicamentos prescritos acaba sendo utilizada por indivíduos que não receberam a prescrição, existe também o recurso a diversos médicos e farmácias para obter maior quantidade de drogas prescritas, prescrições falsificadas, complementação das doses prescritas pelo

consumo de drogas ilegais, incluindo os opioides sintéticos falsificados ou não (HUMPHREYS *et al.*, 2022). As consequências desse uso menos controlado foram um aumento dos casos de intoxicação e dos óbitos por overdoses fatais, chamado na literatura científica, de crise dos opioides.

Crise de opioides nos Estados Unidos e Canadá

O aumento nas prescrições de opioides para o tratamento de dor crônica não oncológica acompanhou as mudanças na dispensação e no volume de produção autorizada pelas agências reguladoras, fortemente influenciadas por evidências fracas ou inexistentes, sugerindo que os medicamentos poderiam ser usados com segurança em pessoas cuidadosamente selecionadas (MANCHIKANTI *et al.*, 2010)

A crise de opioides, desencadeada nos anos 1990, foi caracterizada pelo aumento, da mortalidade por overdoses fatais, alimentada pelo abuso de opioides prescritos para dor crônica não oncológica e pelo consumo ilegal de opioides semissintéticos e sintéticos. Na chamada primeira onda, o crescimento foi explicado quase que exclusivamente pelos medicamentos legalmente prescritos. Esta fase dura até 2010, quanto a mortalidade por overdoses fatais associadas aos medicamentos prescritos se estabiliza em valores altos (em torno a 5 óbitos por 100 mil habitantes) e os óbitos relacionados ao consumo de heroína começam a crescer, caracterizando a chamada segunda onda. A partir de 2014, início da terceira onda, os óbitos por medicamentos prescritos e heroína permanecem relativamente estáveis e há um crescimento exponencial dos óbitos associados ao uso dos sintéticos de fabricação ilegal, alterando o perfil do mercado de drogas e da gravidade dos quadros de intoxicação (HUMPHREYS *et al.*, 2022).



A partir de 1993, nos Estados Unidos, houve um aumento de cinco vezes na mortalidade por overdose não intencional associada ao uso de medicamentos narcóticos, passando de 2 óbitos por 100 mil a 10 óbitos por 100 mil em 2007. As taxas de mortalidade em brancos ultrapassaram as taxas nos negros a partir de 2003. A taxa de overdose fatal por opioides foi 9,3 vezes maior do que por cocaína e 5,3 vezes maior do que as mortes por heroína. As vítimas foram predominantemente homens de 45 a 54 anos de idade (MANCHIKANTI *et al.*, 2010). Esse foi o perfil da chamada primeira onda (HUMPHREYS *et al.*, 2022).

Nesta primeira etapa, entre 1999 e 2006, foi observado um crescimento de 10% ao ano no número de overdoses fatais. Na segunda etapa, entre 2006 e 2014, houve uma diminuição na velocidade de crescimento com aumentos de 3% ao ano, possivelmente em resposta às iniciativas tomadas para aumentar a regulação sobre as prescrições de opioides e sobre a autorização para a fabricação. A partir de 2014 foi observado um aumento exponencial resultando em crescimento de 18% ao ano, alimentado fundamentalmente pelo consumo de drogas ilegais incluindo a falsificação do fentanil e a produção ilegal (SALMOND, ALLREAD, 2019).

No Reino Unido, na década passada, foram registradas 2,6 milhões de prescrições de opioides fortes para 180 mil pacientes com dor crônica não oncológica. A incidência de problemas associados ao uso foi de 6,51 casos por 10.000 pessoas-ano em um período de 5 anos de seguimento. Na Nova Zelândia as mortes relacionadas com os opioides cresceram 33% entre 2001 e 2012. A maioria ocorreu com metadona, morfina ou codeína prescritas por profissionais de saúde, acompanhando o aumento nas prescrições

observado no mesmo período (SHIPTON *et al.*, 2018).

Tanto nos Estados Unidos quanto na Austrália muitos pacientes são tratados sem indicação apropriada, sem as precauções necessárias e com doses excessivas. Não há evidências para o uso de opioides como terapia de primeira linha ou terapia exclusiva para pacientes com dor crônica não oncológica (AMDG, 2020, DOWELL *et al.*, 2022, FIORI *et al.*, 2022, KALKMAN *et al.*, 2022). O uso prolongado tem consequências como a tolerância, síndrome de abstinência, adição, overdoses acidentais, apneia de sono, maior risco para quedas e fraturas em idosos, disfunções endócrinas e sexuais e infarto agudo do miocárdio (MARRA *et al.*, 2018; SHIPTON *et al.*, 2018). As situações de abuso e overdose estão associadas a dosagens diárias mais altas, presença de doença mental, juventude, gênero masculino, uso simultâneo de benzodiazepínicos, antidepressivos e drogas ilícitas (SHIPTON *et al.*, 2018).

No Canadá a crise cresceu impulsionada pelo consumo ilegal e pelas prescrições. Em 2016 foram registrados 2.800 óbitos relacionados ao consumo de opioides, com cerca de 8 óbitos por dia, cifra maior do que a dos óbitos em acidentes de trânsito. Em média, são registradas 16 internações diárias por intoxicação. O aumento das intoxicações e das mortes ocorreu em todas as províncias do país, em todas as idades e em todas as classes socioeconômicas (BELZAK, HALVERSON, 2018).

A partir de 2014 os óbitos por overdose estiveram fortemente relacionados com o fentanil misturado a outras drogas como heroína, cocaína e metanfetaminas. Em 2016, 68% das overdoses fatais na província de British Columbia

estavam relacionadas com o fentanil. Em Alberta, passaram de 26% em 2014 para 80% em 2017, em uma escalada sem precedentes para qualquer outra droga. As taxas de mortalidade por overdose com opioides, em 2016 foi de 7,9 óbitos por 100 mil habitantes no país como um todo, alcançando 20,7 óbitos por 100 mil na British Columbia, 14,4 óbitos por 100 mil em Alberta, 18,4 óbitos por 100 mil em Yukon e 11,2 óbitos por 100 mil nos Territórios do Noroeste do país (BELZAK, HALVERSON, 2018).

O grupo etário mais afetado foi o de adultos com 30 a 39 anos, do gênero masculino, residentes em bairros de baixa ou média renda e em 82% dos óbitos foi identificada a associação com outras drogas. Para os que foram provocados por opioides, exceto fentanil, 77% tinham utilizado um serviço de saúde no mês anterior, e pelo menos uma prescrição aviada em uma farmácia, contendo um antidepressivo (38%) ou opioide (66%) (BELZAK, HALVERSON, 2018).

O risco de overdose foi cinco vezes maior entre os povos originários, assim como a probabilidade de internação por efeitos adversos e risco seis vezes maior para atendimento de emergência por intoxicação. Eles também tiveram o dobro de chance de receber uma prescrição de opioide e eram em média 5 anos mais jovens, por ocasião da primeira prescrição. As pessoas em situação de rua responderam por 30% dos atendimentos de emergência para intoxicação. Outro grupo muito afetado foram as pessoas privadas de liberdade, com 13,5 episódios de overdose para 10 mil encarcerados, embora entre eles os eventos estejam associados ao consumo de drogas ilegais (BELZAK, HALVERSON, 2018).

A população de veteranos, outro grupo vulnerável, apresenta alto risco para o consumo de drogas dada a alta prevalência de dor crônica,

lesões traumáticas, estresse pós-traumático e outros problemas mentais. Entre 2010 e 2016 as taxas de mortalidade por overdose passaram de 19,7 óbitos por 100 mil veteranos para 24,4. Somente entre 2015 e 2016 o aumento na mortalidade foi de 20%. Cerca de 51% das mortes por overdose foram associadas a opioides em 2010, proporção que chegou a 62% em 2016. O aumento esteve substancialmente associado a consumo de heroína e outros opioides sintéticos. Os homens foram mais afetados que as mulheres e os grupos etários com aumentos importantes na mortalidade foram os de 25 a 64 anos, ainda que a taxa de mortalidade seja mais alta nos idosos (PELTZMAN *et al.*, 2020).

Em Nova Iorque, entre 2015 e 2017 foi observado aumento de 55% nas mortes por overdose associadas ao consumo de opioides, principalmente o fentanil ilegalmente fabricado na Índia e na China, que a partir de 2013 inundou o mercado ilegal de drogas no país. Entre 2000 e 2014 ocorreram 10,5 mil óbitos por overdose e 73% deles foram produzidos por opioides. No início do período apenas 2% dessas mortes envolviam o fentanil, mas em 2017 ele estava presente em 57% das vítimas (COLON-BEREZIN *et al.*, 2019, HUMPREYS *et al.*, 2022).

Uma das principais mudanças na distribuição das overdoses fatais associada ao uso do fentanil, foi observada a partir de 2013 nos Estados Unidos, com o aumento da taxa de mortalidade entre negros e latinos, se aproximando das taxas em brancos sugerindo uma mudança no perfil em função da contribuição crescente das overdoses fatais produzidas pelo uso ilegal (LIPPOLD *et al.*, 2019).

Dados selecionados mostram os riscos diferenciados na mortalidade em função da etnia, do grupo etário e da área de residência. Na área

central das grandes metrópoles estadunidenses os grupos de maior risco no período de 2015 e 2017 foram negros de 45 a 64 anos e brancos de 25 a 44 anos. Os maiores aumentos relativos foram observados entre negros e hispânicos. Na área periférica das grandes metrópoles os grupos de maior risco foram brancos de 25 a 44 anos, e com taxas muito menores negros de 25 a 54 anos e hispânicos de 35 a 54 anos (LIPPOLD *et al.*, 2019). Estas diferenças sugerem diferentes determinantes para o consumo e a probabilidade de overdose fatal (LIPPOLD *et al.*, 2019).

Durante a chamada crise dos opioides os grupos com maiores taxas de mortalidade por overdose, nos Estados Unidos, foram homens, entre 25 e 64 anos, brancos, com escolaridade até o ensino médio, residentes em áreas rurais, em regiões onde o emprego industrial diminuiu nas últimas décadas. O estresse financeiro, a perda do emprego ou a estagnação salarial e a substituição de empregos de maior qualidade por outros sem qualquer tipo de garantia, estão associados com o aumento das queixas de dor crônica, desajuste social e desespero, alimentando as prescrições e uso de opioides (SALMOND, ALLREAD, 2019).

A partir de 2010, vem sendo observado o aumento do risco para negros e hispânicos, residentes em grandes áreas metropolitanas. Do mesmo modo parece haver uma substituição dos opioides prescritos para o uso ilegal de heroína e fentanil, entre as vítimas. Deste modo a crise tem dois componentes complementares e articulados entre si: o mau uso e abuso dos opioides prescritos e o consumo ilegal de opioides sintéticos potentes. Em 2016, pela primeira vez os opioides sintéticos ilegais ultrapassaram os prescritos como causa de overdoses fatais (SALMOND, ALLREAD, 2019; FISHER *et al.*, 2020).

Além da overdose fatal, os serviços de saúde são pressionados pelo aumento exponencial dos casos de intoxicação e outros efeitos adversos relacionado ao uso. Estima-se que para cada overdose fatal são atendidos outros 30 casos de intoxicação, nas unidades de emergência. Entre 2001 e 2012 foram registradas 660 mil internações por intoxicações que custaram aos Estados Unidos cerca de US\$ 700 milhões anuais (SALMOND, ALLREAD, 2019; STOICEA *et al.*, 2019).

Cerca de 63% dos casos de overdose são produzidos por medicações prescritas, não sendo possível, muitas vezes, saber se o paciente era o titular da prescrição ou se o uso decorria do desvio de compartilhamento do estoque doméstico, vendas nas escolas, roubos, prescrição vendida ilegalmente por médicos e aviada ilegalmente por farmácias, recurso a múltiplos prescritores, contrabando ou compra pela internet. Os medicamentos frequentemente envolvidos nesse mau uso eram a oxicodona, a hidrocodona, o fentanil, a hidromorfona e a metadona (SALMOND, ALLREAD, 2019; STOICEA *et al.*, 2019; FISHER *et al.*, 2020).

O padrão de consumo de heroína também foi alterado nas duas últimas décadas, com maior espalhamento do consumo para as áreas suburbanas, envolvendo jovens brancos de ambos os sexos, entre 20 e 29 anos de idade. Cerca de 75% dos usuários iniciaram o uso de drogas pelos opioides prescritos, passando para a heroína, provavelmente pelo desenvolvimento de tolerância e a necessidade de consumir algo mais potente. A trajetória mais frequente parece ser a iniciação com os opioides orais prescritos, derivados para o uso recreacional, o aumento das dosagens à medida em que a tolerância se instala, a mudança da via de consumo para inalação, fumo ou injeção, buscando maximizar

os efeitos, e a migração para heroína ou fentanil e assemelhados. Esta trajetória foi observada em 3,6 a 4,2% dos consumidores (SALMOND, ALLREAD, 2019; STOICEA *et al.*, 2019; ZHU *et al.*, 2019).

Segundo o *Center for Disease Control and Prevention* a probabilidade de tornar-se adicto à heroína é 2 vezes maior para os indivíduos com adição ao álcool, 3 vezes maior para os adictos a maconha, 15 vezes maior para os adictos à cocaína e 40 vezes maior para os adictos aos opioides prescritos (SALMOND, ALLREAD, 2019).

Com as restrições impostas à prescrição e dispensação de opioides entre 2010 e 2016, nos Estados Unidos e no Canadá, diminuiu a possibilidade do redirecionamento dos prescritos para o mercado de consumo ilegal, deixando grandes grupos de usuários sem acesso fácil aos medicamentos. Os aumentos de preço também contribuíram para a menor disponibilidade para compras em farmácias. Nesse contexto de relativa escassez, os produtos ilícitos mais tóxicos e potentes foram ocupando o mercado de rua produzindo um novo aumento exponencial nas intoxicações e overdoses fatais. No Canadá, a província de Quebec, tradicionalmente com baixos níveis de prescrição e com população pouco exposta aos opioides via prescrição, não apresentou aumento de overdoses fatais nem por opioides prescritos nem pelos produtos ilícitos, reforçando assim as análises que apontam as articulações entre ambos os mercados, o de venda legal e o de venda ilegal (FISHER *et al.*, 2020a; 2020b).

No Canadá entre 2011 e 2018 as taxas de mortalidade por overdose fatal, associada a consumo de opioides, nas províncias, mostrou correlação positiva com a dispensação ($r =$

0,3985). A mortalidade tendeu a ser mais alta nas províncias que reduziram a disponibilidade de opioides prescritos de maneira mais efetiva nesse período. Os dados sugerem entretanto, que há expressiva demanda para uso não médico, que não foi reduzida com o maior controle sobre o suprimento. Paradoxalmente, o controle mais restritivo sobre as prescrições e a dispensação não foi suficiente para enfrentar a crise, uma vez que, os adictos recorreram ao mercado ilegal e ao consumo de sintéticos mais tóxicos (FISCHER *et al.*, 2020b).

Nos 25 anos da crise dos opioides, os Estados Unidos e o Canadá registraram mais mortes por overdose do que as perdas decorrentes da primeira e segunda guerras mundiais. Entre 2002 e 2011, período anterior a qualquer regulamentação e controle sobre as prescrições, cerca de 80% dos norte americanos que iniciaram o uso de heroína, começaram sua trajetória nas drogas ilícitas com o consumo de opioides prescritos. Em 2020 as taxas de mortalidade por intoxicação com opioides foi de 22 óbitos por 100 mil nos Estados Unidos e 17 por 100 mil no Canadá. Entre 2019 e 2020 as overdoses fatais cresceram 72% no Canadá e 37% nos Estados Unidos, sendo que 80% estavam associadas ao consumo ilegal e 20% ao uso de opioides naturais ou semissintéticos prescritos (HUMPRHEYS *et al.*, 2022).

Os grupos com as maiores taxas de mortalidade foram os indígenas e nativos do Alaska (28 óbitos por 100 mil) seguidos dos afro-americanos (27 óbitos por 100 mil), brancos (26 óbitos por 100 mil) e latinos (13 óbitos por 100 mil). As maiores disparidades étnicas são observadas no estado de Minnesota onde os indígenas têm risco 10 vezes maior que os brancos. Os latinos são o grupo étnico mais afetado no Novo México,



Colorado, Massachusetts e na Pensilvânia. A mortalidade em homens é 2,5 vezes maior nos Estados Unidos e 3,2 vezes maior no Canadá. As overdoses fatais em mulheres estavam mais relacionadas ao consumo dos opioides prescritos enquanto nos homens predominavam como causa os sintéticos ilegais. O grupo etário mais atingido continuava sendo o dos adultos entre 20 e 59 anos (HUMPHREYS *et al.*, 2022).

Embora a crise perdure há quase 30 anos, as soluções não parecem simples, principalmente dado o caráter dual dos opioides que continuam sendo essenciais para o manejo da dor na prática médica, mas são potencialmente perigosos pelos efeitos fisiológicos que tem sobre o sistema cardiovascular e respiratório podendo levar a morte, a tolerância que o organismo desenvolve à presença das drogas levando à necessidade de dosagens crescentes principalmente nas situações de uso mais prolongado, o risco de adição devido tanto aos benefícios no alívio da dor quanto aos estados de euforia buscados no uso recreacional.

Além desses aspectos, o que torna particularmente desafiante o enfrentamento do problema, no âmbito da saúde pública, são as relações existentes entre o consumo legal e o uso ilegal decorrente de inúmeras oportunidades, de um lado, para o desvio das drogas prescritas para o uso recreacional, quanto a adição aos medicamentos, que face as restrições e controles impostos às prescrições, levam os pacientes a buscar a complementação de sua prescrição, com o consumo de drogas ilegais.

Risco de espalhamento da crise para outros países

A partir dos anos 2000, a prescrição de opioides para tratamento da dor crônica não oncológica apresentou grande incremento em países ricos e

de renda média alta, fora da América do Norte. (HUMPHREYS *et al.*, 2022) Fato que torna eminente as preocupações quanto a possibilidade de repetirem a situação epidemiológica observada nos Estados Unidos e Canadá.

Na Holanda o consumo médio por pessoa dobrou em 10 anos, entre 2007 e 2017, e as internações por intoxicação e mortes por overdose triplicaram no período. Na Islândia, o consumo cresceu 96% nos últimos 7 anos e o país tem atualmente a maior mortalidade por overdose fatal entre os países do norte da Europa. Na Inglaterra, entre 1998 e 2016 a dispensação média por pessoa cresceu 127%. Na Austrália entre 1992 e 2012, a dispensação aumentou 15 vezes e as hospitalizações dobraram. No Brasil, entre 2009 e 2015 as prescrições cresceram 465% (HUMPHREYS *et al.*, 2022).

Semelhantemente, ao que ocorreu com a indústria do cigarro e as restrições crescentes ao tabagismo, as indústrias farmacêuticas parecem estar movendo seus mercados de medicamentos opioides para países onde a regulação não é tão restritiva, repetindo as estratégias que foram utilizadas nos Estados Unidos e no Canadá para ampliar o mercado a seus produtos (HUMPHREYS *et al.*, 2022).

Embora haja aumento de prescrições nos países europeus não se observa crescimento exponencial das hospitalizações, overdoses fatais e adição, nos níveis registrados na América do Norte. A única exceção parece ser a Escócia que apresenta taxas de mortalidade por overdose semelhantes às registradas nos Estados Unidos (KALKMAN *et al.*, 2022).

Aparentemente a existência dos sistemas nacionais de saúde nos países europeus tem sido um importante fator de prevenção das consequências nocivas do uso de opioides

prescritos. O acesso apropriado da população aos cuidados de saúde, não vinculados à capacidade econômica de arcar com os custos dos procedimentos, permite que os cuidados mais adequados sejam oferecidos independentemente do custo, evitando assim o recurso a formas menos satisfatórias de tratamento. A organização mais centralizada e controlada do sistema, tendo nos serviços de atenção primária a porta de entrada garante um cuidado supervisionado melhor do que a atenção baseada em pronto atendimento. Finalmente, o cuidado baseado em evidências científicas e orientado por normas e protocolos de atendimento, propiciam a substituição dos medicamentos opioides, quando necessário, sem colocar os pacientes em risco de substituição por drogas ilegais(KALKMAN *et al.*, 2022).

No Brasil, levantamento domiciliar em amostra representativa da população sobre o uso de drogas psicotrópicas realizado em 2001 não evidenciou o uso de opioides prescritos. O segundo levantamento, realizado em 2005, identificou prevalência de uso na vida de 1,3 para cada 100 habitantes; uso no ano anterior em 0,5 indivíduos em cada 100 e uso no mês anterior em 0,3 indivíduos em 100 habitantes projetando cerca de 668 mil usuários na população de cidades com mais de 200 mil habitantes. Os opioides apareceram em oitavo lugar entre as drogas pesquisadas(CEBRID, 2005).

A prevalência do consumo foi maior em mulheres (1,6%) do que nos homens (0,9%) e mais alta nos grupos de 18 a 34 anos. Observou-se também variação por região sendo maior o consumo nas regiões sul e nordeste (2,7% e 2,3% respectivamente), intermediário na região sudeste (1,3%) e baixo nas regiões norte e centro-oeste (0,7% e 0,4%) (CEBRID, 2005).

O terceiro levantamento realizado em 2015 com amostra representativa de 16 mil pessoas de 12 a 65 anos, identificou aumento da prevalência de medicamentos opioides sem prescrição para 2,9 em 100 pessoas ao longo da vida e 0,6 em 100 no mês anterior à pesquisa. Este tipo de droga passou a ser a mais consumida no último ano e no último mês. Também foi identificada prevalência de adição referida por 0,14% dos entrevistados(FIOCRUZ, 2017).

O uso de opioides foi maior em mulheres apenas quando foi considerado o consumo na vida, sendo menor para o consumo no último ano e no último mês. O consumo foi prevalente nos indivíduos de 18 a 65 anos, com pico no grupo de 35 a 44 anos para o uso na vida e no último mês, e de 25 a 54 anos no último ano. A distribuição pelas regiões do país mostrou maior prevalência de medicamentos psicotrópicos não prescritos na região sudeste, seguida das regiões nordeste, centro-oeste e sul, com menor prevalência na região norte. A prevalência de uso aumentou com a escolaridade, atingindo os maiores valores para os entrevistados com ensino superior completo(FIOCRUZ, 2017).

A idade do primeiro consumo de medicamentos não prescritos teve média de 26 anos (24 para homens e 27 para mulheres) e mediana de 22 anos (20 para homens e 24 para mulheres). (FIOCRUZ, 2017) A comparação entre os dois inquéritos, realizados com intervalo de 10 anos, mostrou aumento da prevalência de uso de opioides não prescritos. O perfil sociodemográfico permaneceu relativamente inalterado.

Os entrevistados foram solicitados a classificar sua percepção acerca do acesso a medicamentos controlados (tarja preta) e 9,0% responderam que consideravam quase impossível obter um

medicamento de tarja preta sem prescrição enquanto 6,7% consideraram muito fácil obter esses mesmos medicamentos. (FIOCRUZ, 2017) Destaca-se que os medicamentos de tarja preta, juntamente com a heroína, sejam as drogas para as quais maior proporção de pessoas respondeu ser quase impossível obter sem prescrição.

Propostas para o enfrentamento do problema

Há um conjunto de aspectos que precisariam ser pensados para minimizar ou evitar uma crise como a já existente na América do Norte. Em linhas gerais as medidas propostas ou já implementadas em alguns países dizem respeito às ações regulatórias tanto no âmbito do licenciamento, dispensação e uso de medicamentos opioides quanto nas exigências para a produção desses produtos; protocolos de atendimento e educação continuada para profissionais de saúde no que se refere à dispensação e uso desses medicamentos; sistemas de monitoramento e controle das prescrições; farmacovigilância dos efeitos adversos e indesejados do uso prolongado; políticas de redução do dano para os adictos e controles mais efetivos sobre as vendas ilegais (contrabando, direcionamento dos medicamentos prescritos para o mercado de rua, vendas pela internet) (SHIPTON *et al.*, 2018, SALMOD, ALLREAD, 2019, HUMPHREYS *et al.*, 2022).

Prevenção primária

Programas de prevenção primária devem visar o aumento do conhecimento da comunidade sobre os riscos do consumo de opioides, disponibilizar meios de acesso a informações fidedignas, fornecer dados de vigilância epidemiológica atuais, integrar sistemas de informação de saúde e segurança, formação adequada dos profissionais de saúde, compreensão e aceitação

da importância das políticas de redução dos danos e integração entre serviços de atenção primária e saúde mental (SALMOND, ALLREAD, 2019; HUMPHREYS *et al.*, 2022).

Programas de educação continuada para profissionais de saúde e educação para a saúde para os pacientes em tratamento também são ferramentas necessárias para o uso correto e prevenção de consequências danosas. (SHIPTON *et al.*, 2018; HUMPHREYS *et al.*, 2022). Os profissionais de saúde precisam receber formação adequada para o manejo da dor, identificação e tratamento dos transtornos relacionados ao uso prolongado e reversão dos quadros de intoxicação. O combate ao estigma é importante para os pacientes adictos saibam que a dependência é uma condição médica e não uma falha moral, incentivando a busca de tratamento (SALMOND, ALLREAD, 2019).

Nos aspectos regulatórios, Shipton e colaboradores (2018) sugerem que seja incentivada a mudança nas formulações farmacêuticas tornando-as inapropriadas para o consumo recreativo inalado, fumado ou injetado; e, controle maior da comercialização, distribuição e prescrição regulamentadas por leis.

Em editorial, a revista *The Lancet* (2022) menciona as falhas no processo regulatório do FDA quanto a indicação adequada nos rótulos e nas embalagens bem como a leniência da *Drug Enforcement Agency* na autorização para o aumento das cotas de produção de narcóticos para uso médico como um dos motivos da crise.

Prevenção Secundária

O grupo de diretores médicos do departamento de saúde do estado de Washington elaborou protocolo para orientar o uso de opioides no

tratamento da dor crônica não oncológica, publicado em 2007 e reformulado em 2010 e 2015, como parte da resposta de enfrentamento a crise. O foco central do protocolo era assegurar o uso seguro para as pessoas em uso crônico dos medicamentos, especialmente para aqueles em regimes de alta dosagem, e prevenir o uso inadequado uma vez que não existiam evidências científicas da efetividade e havia ampla evidência dos danos decorrentes do uso crônico. O protocolo trouxe recomendações para o diagnóstico correto da dor, definição da dosagem mais segura, acompanhamento rotineiro, outras opções farmacológicas e não-farmacológicas, manejo da dor na fase aguda, no período perioperatório, dor crônica não oncológica, redução ou descontinuidade do tratamento, reconhecimento dos transtornos pelo uso de opioides, manejo da dor em grupos especiais como gestantes, síndrome de abstinência em recém nascidos, em crianças, adolescentes ou idosos(AMDG, 2015).

Preocupações semelhantes com o manejo correto da dor foram apresentadas por Shipton e colaboradores (2018) sugerindo a realização de cuidadosa história psicossocial dos pacientes, atenção com as contraindicações na combinação com outros medicamentos e a realização de um tratamento preliminar durante 12 semanas com monitoramento semanal de respostas (redução da dor e aumento da funcionalidade) e eventos adversos.

O guia prático para prescrição de opioides atualizado pelo *Center for Control Diseases and Prevention* em 2022 enfatizou a determinação criteriosa da necessidade de utilizar medicamentos opioides no tratamento da dor, lembrando que há diversas alternativas, tão boas quanto para o tratamento de dores agudas mais comuns, e

para dores crônicas. Quanto à seleção do tipo de opioide e as características da prescrição as recomendações foram opioides de liberação rápida, dosagem efetiva mais baixa, e reduzir a duração do tratamento ao mínimo necessário. Avaliar os resultados após 1 a 4 semanas de uso, desenvolver planos estratégicos para minimizar os riscos, uso do programa eletrônico de prescrições para o monitoramento, considerar os riscos e benefícios da introdução de testagens toxicológicas periódicas, evitar a prescrição com outros medicamentos potencialmente perigosos e oferecer tratamentos de desintoxicação sempre que necessário (DOWELL *et al.*, 2022).

Revisão sistemática de 47 ensaios controlados, incluindo 6.607 pacientes adultos, comparando analgesia com e sem medicamentos opioides, pós-intervenções cirúrgicas menores ou de extensão moderada, com seguimento de uma semana, não encontrou diferença no relato de dor no primeiro dia após a alta. Os opioides provocaram significativamente mais vômitos, náuseas, obstipação, zumbidos e sonolência. Mesmo o uso recomendado para dor aguda, pode ser mais criterioso evitando a exposição desnecessária a este tipo de medicamento e prevenindo o desvio de parte da dose prescrita para outros indivíduos da família ou para o mercado ilegal(FIORE *et al.*, 2022).

Lee e colaboradores (2021) analisaram o uso de medicamentos opioides em pacientes com dor crônica para os quais foi autorizado o tratamento com *cannabis* medicinal, em Alberta, Canadá, entre 2013 e 2018. Como desfechos foram consideradas a redução da dosagem média semanal e as tendências de consumo durante seis meses que antecederam a introdução da *cannabis* medicinal e 52 semanas posteriores. A cessação do uso de opioides após a introdução de

cannabis medicinal foi diretamente proporcional à dosagem dos opioides prescritos. A redução das dosagens foi observada em todos os grupos, embora com tendências mais ou menos erráticas ao longo do tempo.

Programas de monitoramento das prescrições e da dispensação, utilizando sistemas eletrônicos contendo informações individualizadas para cada paciente, podem auxiliar os médicos a controlar as prescrições e aumentar a segurança dos pacientes; os farmacêuticos a controlar a dispensação; e, aos profissionais de saúde pública vigiar as tendências de uso na população, analisando o número de prescritores, os locais de dispensação, o volume de drogas dispensadas e a dispensação precoce (SHIPTON *et al.*, 2018; HUMPHREYS *et al.*, 2022).

Políticas de redução do dano para os pacientes adictos ou para os usuários de drogas ilegais podem incluir maior disponibilidade de naloxona para ação imediata em casos de overdose, visando evitar o óbito (SHIPTON *et al.*, 2018). O treinamento de membros da comunidade para o uso da naloxona pode ser vital na prevenção dos óbitos. Além disso, a existência de lugares seguros para o consumo de drogas, programas de troca de seringas, equipamentos para testagem das drogas antes do uso são outros recursos da prevenção secundária (SALMOND, ALLERAD, 2019; KENNEDY *et al.*, 2022; GERTNER *et al.*, 2022; URBANOSKI *et al.*, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ampliação nas indicações do uso de opioides para o tratamento da dor crônica não oncológica nos últimos 30 anos, está associada ao aumento nos casos de intoxicação, mortes por overdose acidental e adição ao uso de drogas prescritas ou ilegais. Embora a redução da dor e a melhoria da qualidade de vida das pessoas que padecem de dor

crônica seja uma demanda legítima e que precisa ser atendida, os dados apresentados reforçam a necessidade de um diagnóstico criterioso da necessidade de introdução dos opioides na terapêutica, bem como um acompanhamento periódico e detalhado da evolução dos pacientes. A situação nos países ricos e nos de renda média alta, embora não apresente até o momento as consequências adversas observados na América do Norte (exceto México) pode perfeitamente sofrer mudanças, caso medidas adequadas não sejam tomadas antes que se torne mais difícil controlar o aumento do consumo, a relação entre mercado legal e ilegal, as intoxicações e as mortes.

O consumo de opioides, bem como os seus efeitos adversos, precisa ser priorizado como problema de saúde e não ser tratado meramente como questões de segurança. A ênfase maior deve ser posta na segurança do tratamento e a possibilidade de redução dos danos para indivíduos adictos, uma vez que a repressão judicial e policial não é capaz de reduzir o problema, tendo uma série de consequências negativas sobre a saúde. Os prescritores precisam ter o amparo da lei no uso adequado e supervisionado de medicamentos narcóticos, evitando a recusa do tratamento para aqueles que realmente tem necessidade dele.

Do ponto de vista da saúde coletiva, as políticas regulatórias, a vigilância farmacológica e o monitoramento dos padrões de uso, bem como de sua associação com o uso ilegal e a escalada na direção de drogas mais fortes e com maior potencial de dano, são medidas fundamentais. A maioria dos dados epidemiológicos disponíveis sobre a chamada crise dos opioides, demonstra a complexidade do problema, não parecendo haver dosagens, duração do tratamento e tipo de droga que sejam completamente seguros.

Tão pouco os instrumentos desenvolvidos com o intuito de identificar pacientes com maior risco de desenvolver efeitos adversos indesejáveis, parecem ter valores preditivos razoáveis.

Assim, a problemática da dor crônica de origem não oncológica permanece como um desafio tanto para a prática clínica quanto para a saúde coletiva, exigindo maior desenvolvimento técnico e científico visando o atendimento à necessidade de saúde e a redução dos riscos associados.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse por parte das autoras.

REFERÊNCIAS

ABDESSELAM, K.; DANN, M.J.; ALWIS, R.; LAROCHE, J.; ILEKA-PRIOUZEAU, S. Opioid surveillance: monitoring and responding to the evolving crisis. **Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada**, v. 38, n. 9, p. 312-316, 2018. DOI: <https://doi.org/10.24095/hpcdp.38.9.02>.

AMB. ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. **Projeto Diretrizes: Abuso e dependência dos opioides e opiáceos**. 2012. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br>. Acesso em: ago 2020.

AMDG. AGENCY MEDICAL DIRECTOR'S GROUP. **Interagency guideline on prescribing opioids for pain**. Washington State. 2015 Disponível em: <https://www.amdg.wa.gov>. Acesso em: ago 2020.

BELZAK L, HALVERSON J. The opioid crisis in Canada: a national perspective. **Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada: research, policy and practice**, v.38, n.6, p. 224-233, 2018. DOI: <https://doi.org/10.24095/hpcdp.38.6.02>.

CAMARGO, M.A.M. **Dificuldades sociais, legais e burocráticas para a prescrição de opioides**. 2020. Tese. (Doutorado em Anestesiologia). Faculdade de Medicina de Botucatu. / UNESP. Botucatu-SP. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/192414>. Acesso em: agosto de 2020.

CEBRID. CENTRO BRASILEIRO DE INFORMAÇÃO SOBRE DROGAS PSICOTRÓPICAS. **II Levantamento**

domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo 108 municípios do país-2005. UNIFESP/ Governo do Brasil, 2006.

COLON-BEREZIN, C.; NOLAN, M.L.; BLACHMAN-FORSHAY, J.; PAONE, D. Overdose deaths involving fentanyl and fentanyl analogs New York City, 2000-2017. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v.68, n. 2, p. 37-40, 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov>. Acesso em: ago 2020.

DAL PIZZOL, T.S.; FONTANELLA, A.T.; FERREIRA, M.B.C.; BERTOLDI, A.D.; BORGES, R.B.; MENGUE S.S. Analgesic use among the Brazilian population: results from the National Survey on Access, Use and promotion of rational use of Medicines (PNAUM). **PLoS One**, v. 14, n. 3, p. e0214329, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214329>.

DEGENHARDT, L.; GREBELY, J.; STONE, J.; HICKMAN, M.; VICKERMAN, P.; MARSHALL, B.D.L.; BRUNEAU, J.; ALTICE, F.L.; HENDERSON, G.; RAHIMI-MOVAGHAR, A.; LARNEY, S. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future actions. **The Lancet**, v. 394, p. 1560-1579, 2019. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32229-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32229-9).

DOWELL, D.; RAGAN, K.R.; JONES, C.M.; BALDWIN, G.T.; CHOU, R. CDC Clinical guidelines for prescribing opioids for pain. United States 2022. **MMWR Recommendations and Reports**, v. 71, n. 3, p. 1-95, 2022.

THE LANCET. Managing the opioid crisis in North America and beyond. **The Lancet**, v. 399, p. 495, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00200-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00200-8).

IORE JR, J.F.; EL-KEFRAOUI, C.; CHAY, M-A.; NGUYEN-POWANDA, P.; DO, Y.; OLLEIK, G.; RAJABIYAZDI, F.; KOUYOUMDJIN, A.; DERKESEN, A.; LANDRY, T.; AMAR-ZIFKIN, A.; BERGERON, A.; RAMANAKUMAR, A.V.; MARTEL, M.; LEE, L.; BALDINI, G.; FELDMAN, L.S. Opioid versus opioid-free analgesia after surgical discharge: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. **The Lancet**, v. 399, p. 2280-2293, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00582-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00582-7).

FIOCRUIZ. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em saúde (ICICT). **III Levantamento nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira**. 2017.



FISCHER, B.; PANG, M.; JONES, W. The opioid mortality epidemic in North America: do we understand the supply side dynamics of this unprecedented crisis? **Substance abuse, treatment, prevention, and policy**, v. 15, p. 14, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13011-020-0256-8>.

FISCHER B.; JONES, W.; TYNDALL, M.; KURDYAK, P. Correlations between opioid mortality increases related to illicit/synthetic opioids and reductions of medical opioid dispensing – exploratory analyses from Canada. **BMC Public Health**, v. 20, p. 143-149, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8205-z>.

GERTNER, A.K.; DASGUPTA, N.; VINCENT, L. The North American opioid crisis: draw on the expertise of people who use drugs. (correspondence) **The Lancet**, v. 400, p. 1401-1402, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01590-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01590-2).

GOMES, T.; TADROUS, M.; MAMDANI, M.M.; PATERSON, J.M.; JUURLINK, D.N. The burden of opioid-related mortality in the United States. **JAMA Network Open**, v. 1, n. 2, p. e180217, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0217>.

GOMES, T.; KHUU, W.; MARTINS, D.; TADROUS, M.; MAMDANI, M.M.; PATERSON, J.M.; JUURLINK, D.N. Contributions of prescribed and non-prescribed opioids to opioid related deaths: population-based cohort study in Ontario, Canada. **BMJ**, v. 362, p. K3207, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3207>.

HUMPHREYS, K.; SHOVER, C.L.; ANDREWS, C.M.; BOHNERT, A.S.B.; BRANDEAU, M.L.; CULKINS, J.P.; CHEN, J.H.; CUELLAR, M-F.; HURD, Y.L.; JUURLINK, D.N.; KOH, H.K.; KREBS E.E.; LEMBKE, A.; MACKEY, S.C.; OUELLETTE, L.L.; SUFFOLETTO, B.; TIMKO, C. Responding to the opioid crisis in North America and beyond: recommendations of the Stanford-Lancet Commission. **The Lancet**, v. 399, p. 555-604, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02252-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02252-2).

KALKMAN, G.A.; KRAMERS, C.; BRINK, W.; SCHELLEKENS, A.F.A. The North America opioid crisis: a European perspective (correspondence) **The Lancet**, v.400, p. 1404, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01594-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01594-X)

KENNEDY, M.C.; KARAMOUZIN, M.; MARSHALL, B.D.L. The North America opioid crisis: how effective are supervised consumption sites? (correspondence) **The Lancet**, v.400, p. 1403, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01593-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01593-8).

KRANCZYK, N.; GREENE, M.C.; ZORZANELLI, R.; BASTOS, F.I. Rising trends of prescription opioid sales in contemporary Brazil, 2009-2015. **American Journal of Public Health**, v.108, n. 5, p. 666-668, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304341>.

LEE, C.; LIN, M.; MARTINS, K.J.B.; DYCK, J.R.B.; KLARENBACH, S.; RICHER, L.; JESS, E.; HANLON, J.G.; HYSHKA, E.; EURICH, D.T. Opioid use in medical cannabis authorization adult patients from 2013 to 2018: Alberta, Canada. **BMC Public Health**, v. 21, p. 843-853, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10867-w>.

LIPPOLD, M.; JONES, C.M.; OLSEN, E.M.; GIROIR, B.P. Racial/ethnic and age group differences in opioid and sybtheticopioid-involved overdose deaths among adults aged ≥ 18 years in metropolitan areas – United States, 2015-2017. **MMWR Recommendations and Reports**, v.68, n. 43, p. 967-973, 2019.

MALTA, D.C.; OLIVEIRA, M.M.; ANDRADE, S.S.C.A.; CAIAFFA, W.T.; SOUZA, M.F.M.; BERNAL, R.T.I. Fatores associados a dor crônica na coluna em adultos no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v.51 (Supl1), p.1S-9S, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051000052>.

MANCHIKANTI, I.; FELLOWS, B.; AILINANI, H.; PAMPATI, Y. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective. **Pain Physician**, v.13, p. 401-435, 2010.

MARRA, E.M.; MAZER-AMIRSHSAHI, M.; MULLINS, P.; PINES, J.M. Opioid administration and prescribing in older adults in US emergence departments (2005-2015). **Western Journal of Emergency Medicine**, v. 19, n. 4, p. 678-688, 2018. DOI: <https://doi.org/10.5811/westjem.2018.5.37853>.

PELTZMAN, T.; RAVIDRAN, C.; SCHOEN, P.; MORLEY, S.; DREXLER, K.; KATZ, I.R.; MCCARTHY, J.F. Brief Report: opioid-involved overdose mortality in United States Veterans. **The American Journal on Addictions**, v. 29, p. 340-344, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajad.13027>.

PETZKE, F.; BOCK, F.; HUPPE, M.; NOTHACKER, M.; NORDA, H.; RADBRUCH, L.; SCHILTENWOLF, M.; SCHULER, M.; TOLLE, T.; VINIOL, A.; HAUSER, W. Long-term opioid therapy for chronic noncancer



pain: second update of the German guidelines. **Pain Reports**, v. 5, p. e840, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000840>.

ROMERO, D.E.; SANTANA, D.; BORGES, P.; MARQUES, A.; CASTANHEIRA, D.; RODRIGUES, J.M.; SABBADINI, L. Prevalência, fatores associados e limitações relacionadas ao problema crônico de coluna entre adultos e idosos no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, p. e00012817, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00012817>.

ROSSETO, E.G.; DELLAROSA, M.S.G.; KRELING, M.C.G.; CRUZ, D.A.L.; PIMENTA, C.A.M. Epidemiologia da dor em crianças, adultos e idosos. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia**, v.18, n. 4, p. 213-224, 1999.

SALMOND, S.; ALLREAD, V. A population health approach to America's opioid epidemic. **Orthopaedic Nursing**, v.38, n. 2, p. 95-108. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1097/NOR.0000000000000521>.

SHIPTON, E.A.; SHIPTON, E.E.; SHIPTON, A.J. A review of the opioid epidemic: What do we do about it? **Pain Therapy**, v. 7, p. 23-36, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40122-018-0096-7>.

SILVA, F.S.G.; MARINHO, P.A. Opioides sintéticos: uma nova geração de substâncias psicoativas utilizadas como drogas de abuso. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 2, p. 52-36, 2020. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.2.2-6>

STOICEA, N.; COSTA, A.; PERIEL, L.; URIBE, A.; WEAVER, T.; BERGESE, S.D. Current perspectives on the opioid crisis in the US health care system. **Medicine**, v. 98, n. 20, p. e15425, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015425>.

TODD, A. AKHTER, N.; CAIRNS, J.M.; KASIM, A.; WALTON, N.; ELLISON, A.; CHAZOT, P.; ELDABE, S.; BAMBRA, C. The pain divide: a cross-sectional analysis of chronic pain prevalence, pain intensity and opioid utilization in England. **BMJ Open**, v. 8, p. e023391, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-02391>.

URBANOSKI, K.; BAKER, B.; MCGREEVY, P.B.; SLAUNWHITE, A.; PAULY, B. The North American opioid crisis: evidence and nuance on prescribed safer supply. (correspondence). **The Lancet** v. 400, p. 1402-1403, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01592-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01592-6).

WILTON, J.; ABDIA, Y.; CHONG, M.; KARIM, M.E.; WONG, S.; MACINNES, A.; BALSHAW, R.; ZHAO, B.; GOMES, T.; YU, A.; ALVAREZ, M.; DART, R.C.; KRAJDEN, M.; BUXTON, J.A.; JANJUA, N.Z.; PURSELL, R. Prescription opioid treatment for non-cancer pain and initiation of injection drug use: large retrospective cohort study. **BMJ**, v. 375, p. e066965, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066965>.

ZHU, W.; CHERNEW, M.E.; SHERRY, T.B.; MAESTAS, N. Initial opioid prescriptions among US commercially insured patients, 2012-2017. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 11, p. 1043-1052, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJNs1807069>.