



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Uso de opióides na dor crónica não oncológica: Resistência e Mitos

Alda Sofia Condez Anes de Azevedo

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor Vitor Manuel dos Santos

Covilhã, maio de 2017

Agradecimentos

À Faculdade de Ciências da Saúde e à Universidade da Beira Interior, por estes 6 anos magníficos de formação e crescimento.

Ao Doutor Vitor Santos, por ter aceite ser o meu orientador e pela motivação, dedicação e disponibilidade sempre demonstradas ao longo da realização desta dissertação.

À minha mãe e ao meu pai, a quem devo a pessoa que sou hoje e os sonhos que concretizei, pelo apoio e amor incondicional que sempre me deram ao longo de toda a minha vida.

À minha irmã, por ser a menina dos meus olhos que me deixa sempre um sorriso na cara em qualquer circunstância.

À minha família, por todo o apoio, carinho e incentivo que me deram ao longo deste percurso.

À Daniela e à Carolina, por serem as minhas melhores confidentes, pela amizade, carinho e força que me dão, por estarem sempre presentes e por me aturarem todos os dias. Sem vocês não era capaz.

À Rita, por me ter escolhido para colega de casa e por todas as conversas e cumplicidade partilhadas.

Aos meus queridos amigos, por todos os sorrisos, gargalhadas, lágrimas, convívios, viagens e memórias que partilhámos. Levo-vos comigo para a vida.

Obrigada a todos, por tudo!

Resumo

Introdução: A dor crónica é um problema atual de saúde pública com altos custos individuais e sociais e que afeta uma percentagem considerável da população portuguesa. As principais causas de dor crónica são as patologias do foro osteoarticular e musculoesquelético, que são particularmente frequentes nos cuidados de saúde primários. Os opióides são um pilar importante no tratamento da dor crónica não oncológica moderada a forte. No entanto, existe ainda alguma resistência à prescrição de opióides, o que pode levar ao subtratamento da dor e à diminuição da qualidade de vida dos pacientes.

Os objetivos desta dissertação são, através de uma revisão bibliográfica da literatura, perceber as crenças e atitudes dos médicos relativamente ao uso de opióides e identificar as razões que levam ao receio de os prescrever. O foco será nos cuidados de saúde primários, por serem os médicos de família os principais responsáveis pelo tratamento da dor crónica. Pretende-se também desmitificar algumas ideias incorretas que ainda existem relativamente à utilização de opióides no tratamento da dor crónica não oncológica.

Metodologia: Foi feita uma pesquisa bibliográfica na base de dados Pubmed, na revista DOR e nas plataformas online da Direção-Geral da Saúde, *European Pain Federation* e *International Association for the Study of Pain*. Os termos da pesquisa foram uma associação das palavras-chaves: “*chronic pain*”, “*opioids*”, “*chronic non-cancer pain*” e “*primary health care*”, “opióides”, “dor crónica” e “dor crónica não oncológica”. Foram excluídos os estudos que se focassem em especialidades que não os cuidados de saúde primários e que abordassem apenas dor crónica de etiologia oncológica.

Resultados: Nos últimos anos tem-se verificado um aumento global no consumo de opióides. No entanto, apesar das várias *guidelines* e recomendações existentes, ainda se observa uma grande relutância no uso de opióides para a dor crónica não oncológica, tanto por parte dos médicos, como dos pacientes. As principais razões referidas pelos médicos para a sua resistência na prescrição de opióides são a possível ocorrência de comportamentos abusivos e de adição, e a falta de formação e experiência prática. Esta insuficiente formação parece ser um problema que vem já da formação pré-graduada, pois a maioria das escolas médicas europeias tem um tempo insuficiente dedicado ao ensino sobre a dor no seu currículo.

Discussão e conclusão: É urgente o investimento na educação pré e pós graduada relativamente à dor crónica e o seu tratamento, com especial destaque para a prescrição de opióides. Existe ainda evidência fraca relativamente à eficácia e segurança do uso de opióides a longo prazo, sendo assim necessários mais estudos realizados a longo prazo.

Palavras-chave

Dor crónica; dor crónica não oncológica; opióides; cuidados de saúde primários.

Abstract

Introduction: Chronic pain is a current public health problem with high individual and social costs that affects a considerable percentage of the Portuguese population. The leading causes of chronic pain are osteoarticular and musculoskeletal disorders, which are particularly frequent in primary health care. Opioids are an important pillar in the treatment of moderate to severe chronic non-cancer pain. However there is still some resistance to the prescription of opioids, which can lead to the undertreatment of pain and decrease of patients' quality of life.

The objectives of this dissertation are, through a bibliographical review of the literature, to understand the beliefs and attitudes of physicians regarding the use of opioids and to identify the reasons that lead to the fear of prescribing them. The focus is on primary health care, as family doctors are the primary care providers for the treatment of chronic pain. It is also intended to demystify some incorrect ideas that still exist regarding the use of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain.

Methodology: A literature search was made in Pubmed database, in the journal DOR and the online platforms of Direção-Geral da Saúde, European Pain Federation and International Association for the Study of Pain. The terms of the survey were an association of keywords: "chronic pain", "opioids", "chronic non-cancer pain" and "primary health care", "opióides", "dor crónica" and "dor crónica não oncológica". Studies that focused on specialties other than primary health care and which addressed only chronic pain with oncological etiology were excluded.

Results: In recent years there has been an overall increase in opioid consumption. However, in spite of several guidelines and recommendations, there is still a great reluctance to use opioids for chronic non-cancer pain, both by physicians and patients. The main reasons cited by physicians for their resistance to opioid prescription are the possible occurrence of abusive and addictive behaviors and lack of training and practical experience. This insufficient training seems to be a problem that comes from pre-graduate education, since most European medical schools have insufficient time dedicated to pain education in their curriculum.

Discussion and conclusion: There is an urgent need to invest in pre and postgraduate education regarding chronic pain and its treatment, with special emphasis on the prescription of opioids. There is also weak evidence regarding the efficacy and safety of long-term use of opioids, and further long-term studies are therefore needed.

Keywords

Chronic pain; chronic non-cancer pain; opioids; primary health care.

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vii
Lista de Tabelas	xi
Lista de Acrónimos	xiii
1. Introdução	1
1.1. Objetivos	1
2. Metodologia	3
3. DCNO: Definição e Epidemiologia	4
3.1. Definição	4
3.2. Epidemiologia	4
4. Opióides: Farmacologia Básica	5
5. O uso de opióides no tratamento da DCNO	7
5.1. Indicação para uso de opióides na DCNO	7
5.2. Recomendações para a prescrição de opióides	7
5.2.1. Uso de opióides em populações especiais	9
5.2.1.1. Insuficiência renal	9
5.2.1.2. Insuficiência hepática	9
5.2.1.3. Idosos	10
5.2.1.4. Pacientes em risco de abuso	10
5.3. Prevalência e evolução do uso de opióides	11
6. Mitos e factos sobre o uso de opióides	13
6.1. Tolerância, dependência e adição	13
6.2. Efeitos adversos	15
6.3. Segurança e eficácia	16
7. Crenças e atitudes relativamente ao uso de opióides	17
7.1. Perspetiva dos médicos	17
7.1.1. Formação no tratamento da dor	19
7.2. Perspetiva dos pacientes	20
8. Discussão	21
9. Conclusão	24
10. Referências bibliográficas	25

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Exemplo de conversão de opióides (relação equianalgésica).....	9
Tabela 2 - Mitos comuns e factos sobre opióides.....	14

Lista de Acrónimos

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
APPEAL	Advancing the provision of pain education and learning
CSP	Cuidados de saúde primários
DCNO	Dor crónica não oncológica
DDD/MHD	Doses diárias definidas por milhão de habitantes por dia
DGS	Direção-Geral da Saúde
EFIC	European Pain Federation
EUA	Estados Unidos da América
IASP	International Association for the Study of Pain
OMS	Organização Mundial da Saúde
SNC	Sistema nervoso central
UCSP	Unidades de cuidados de saúde personalizados

1. Introdução

A dor é um sintoma que se encontra presente na generalidade das situações patológicas que exigem cuidados de saúde. Em 2003, a Direção-Geral da Saúde (DGS) instituiu a “Dor como o 5º sinal vital”, frisando a importância do seu tratamento e diagnóstico que se reflete na qualidade de vida dos pacientes (1). A International Association for the Study of Pain (IASP) define dor como uma experiência multidimensional desagradável, envolvendo não só um componente sensorial mas, também, um componente emocional e que se associa a uma lesão tecidual concreta ou potencial, ou é descrita em função dessa lesão (2).

A dor crónica é definida como uma dor contínua ou recorrente, com duração superior a 3 meses, ou que persiste para além do curso normal de uma doença aguda ou da cura da lesão que lhe deu origem (3). Afeta 36,7% da população adulta portuguesa. É um problema atual de saúde pública com altos custos a nível pessoal, familiar e social, que afeta particularmente os subgrupos mais vulneráveis da população, como idosos, reformados, desempregados e indivíduos com baixos níveis de educação (4). As principais causas de dor crónica são as patologias do foro osteoarticular e musculoesquelético, que são particularmente frequentes nos cuidados de saúde primários (CSP), e não a dor de causa oncológica (5).

O tratamento e controlo adequado da dor é um dever dos médicos e profissionais de saúde e um direito dos doentes que sofrem com ela. Devido ao número limitado de médicos especialistas em dor, acabam por ser os médicos de família a ficar com a responsabilidade do tratamento e controlo da dor da maioria dos pacientes. No entanto, com frequência, os médicos de família têm pouco treino e formação nesta área (4-7).

Os opióides são um pilar importante no tratamento da dor crónica não oncológica (DCNO) moderada a forte (3,8,9). Apesar de todas as evidências publicadas, pesquisa disponível e experiência clínica existentes, continuam a existir preocupações exageradas e injustificadas relativamente à segurança do uso de opióides, tanto por parte dos pacientes como por parte dos médicos (9). Esta resistência à prescrição pode levar ao subtratamento da dor. É importante que este tema não seja tabu e que as preocupações dos médicos sejam abordadas para que seja possível um tratamento adequado dos pacientes.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) emprega o consumo de opióides fortes como indicador da qualidade dos cuidados prestados aos doentes com dor crónica. Em Portugal a taxa de prescrição é das mais baixas da Europa (8).

1.1. Objetivos

Os objetivos desta dissertação são, através de uma revisão bibliográfica da literatura, perceber as crenças e atitudes dos médicos relativamente ao uso de opióides e identificar as

razões que levam ao receio de os prescrever. O foco será nos CSP, por serem os médicos de família os principais responsáveis pelo tratamento da DCNO. Pretende-se também desmitificar algumas ideias incorretas que ainda existem relativamente à utilização de opióides no tratamento da DCNO.

2. Metodologia

Para a realização desta dissertação foram feitas pesquisas de artigos científicos na base de dados Pubmed, bem como, na revista DOR. Os termos da pesquisa foram uma associação das palavras-chaves: “chronic pain”, “opioids”, “chronic non-cancer pain” e “primary health care”, “opióides”, “dor crónica” e “dor crónica não oncológica”.

As limitações impostas na pesquisa são relativas à língua, só tendo sido pesquisados artigos escritos em português ou inglês. A pesquisa foi realizada desde setembro de 2016 até fevereiro de 2017.

Foram selecionados os artigos de interesse com base no abstract. Foi dada preferência aos artigos mais recentes. Foram excluídos os estudos que se focassem em especialidades que não cuidados de saúde primários, e que abordassem apenas dor crónica de etiologia oncológica. Recorreu-se também a algumas referências bibliográficas citadas nos artigos selecionadas durante a pesquisa.

Também foram utilizadas, como pesquisa complementar, as plataformas *online* da Direção-Geral da Saúde (DGS), da European Pain Federation (EFIC) e da International Assotiation for the Study of Pain (IASP).

3. DCNO: Definição e Epidemiologia

3.1. Definição

A DCNO é definida como aquela que resulta de qualquer patologia de origem não-neoplásica e que se mantém, contínua ou recorrentemente, durante 3 ou mais meses, e/ou persiste para além da cura aparente da lesão que lhe deu origem (8).

3.2. Epidemiologia

A dor crónica afeta cerca de 20% dos cidadãos europeus (3,10,11) e 36,7% da população adulta portuguesa (4). Prevalências mais altas de dor crónica são encontradas em mulheres, idosos, viúvos, reformados ou desempregados, e em pessoas com baixo nível de educação (4).

São as queixas do foro osteoarticular e musculoesquelético as que mais contribuem para a alta frequência de dor crónica. A região lombar e os membros são os locais mais referidos para a origem da dor. As principais patologias causadoras de dor são a osteoartrose/osteoartrite, as lesões espinhais e a osteoporose, representando mais de dois terços dos indivíduos com dor crónica. A dor de origem oncológica representa apenas 3% de todas as causas de dor crónica em Portugal (4,5).

O facto de a dor crónica ser principalmente provocado por patologias musculoesqueléticas e osteoarticulares é de extrema importância pois o acompanhamento destas patologias é feito principalmente por médicos de família. Torna-se assim cada vez mais premente uma melhor formação destes clínicos no que respeita ao tratamento da dor crónica (4,5,7).

A dor crónica tem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes em vários aspetos. Afeta negativamente a perceção da saúde geral dos pacientes, interfere consideravelmente com as atividades do dia-a-dia, está associada a sintomas depressivos, e afeta negativamente as relações e interações com os outros. Tem ainda um impacto económico a nível individual, social e dos serviços de saúde. Devido a custos associados ao tratamento, dias de trabalho perdidos e aumento da frequência de recorrência aos serviços de saúde (11).

Num estudo epidemiológico português, 68% dos indivíduos com dor crónica referiram uma intensidade moderada ou forte. A duração média de dor encontrada foi de 10 anos, com 25% dos inquiridos com dor crónica a relatar uma duração superior a 20 anos. Incapacidade moderada a severa foi relatada por 35% dos indivíduos. Nos participantes deste estudo o número médio de dias de trabalho perdidos nos últimos 6 meses foi de 4,36 (4).

4. Opióides: Farmacologia básica

Os opióides são um grupo de analgésicos frequentemente usados na prática clínica. Existe uma variabilidade interindividual marcada na resposta a diferentes opióides, quer seja em termos de efeitos benéficos, quer de toxicidade. Isto pode ser explicado por fatores moleculares, farmacológicos e genéticos, mas também pelos vários tipos e subtipos de recetores opióides existentes (3).

Existem três tipos clássicos de recetores opióides: recetores δ , κ e μ . Todos estes recetores são recetores acoplados à proteína G e encontram-se vastamente distribuídos pelo sistema nervoso central (SNC) e periférico. Os opióides podem ser classificados de acordo com os seus efeitos nestes recetores, como sendo agonistas, agonistas parciais ou antagonistas. Os agonistas ligam-se a recetores para induzir hiperpolarização celular produzindo uma resposta máxima desse recetor (como a analgesia após a administração de morfina). Quando os agonistas parciais se ligam aos recetores apenas geram uma resposta funcional parcial, independentemente da quantidade administrada (exemplo: buprenorfina). Os antagonistas não produzem nenhuma resposta funcional, mas ao mesmo tempo impedem que um agonista se ligue a esse recetor (exemplo: naloxona). A maioria dos analgésicos opióides clinicamente relevantes são agonistas dos recetores μ no SNC e periférico (12).

Os recetores μ estão densamente concentrados nas regiões do cérebro que regulam não só a perceção de dor (substância cinzenta periaquedutal, tálamo, córtex cingulado anterior e ínsula), mas também as respostas emocionais induzidas pela dor (amígdala) e a perceção de prazer e bem-estar (área tegmental ventral e núcleo accumbens). Recetores μ presentes em outras regiões do cérebro e órgãos periféricos são responsáveis por outros efeitos comuns dos opióides. Os recetores presentes no tronco cerebral são responsáveis pela depressão respiratória associada à overdose de opióides. Nos terminais periféricos encontram-se recetores que modulam a perceção de dor e no intestino delgado os recetores μ modulam a motilidade gastrointestinal (13).

Na prática clínica, a estimulação de diferentes recetores opióides produz, para além de analgesia, diversos efeitos frequentemente dependentes da localização do recetor. Agonistas ligados a recetores μ podem causar analgesia, mas também sedação, depressão respiratória, náuseas, vômitos e diminuição da motilidade gástrica. A estimulação de recetores δ pode causar analgesia e diminuição da motilidade gástrica. Os efeitos que podemos esperar após ativação dos recetores κ são analgesia, diurese e disforia (12).

Todos os opióides usados na prática clínica exercem a sua atividade, pelo menos em parte, nos recetores μ , podendo ter atividade adicional em outros recetores. A morfina, apesar de ser o agonista padrão do recetor μ a que todos os outros analgésicos são comparados, também tem algum grau de atividade nos outros recetores. Enquanto o efeito agonista num recetor μ é responsável pela maioria das propriedades analgésicas dos opióides,

a atividade nos recetores opióides também é responsável por muitos dos efeitos secundários habitualmente observados com o seu uso (12).

Os opióides podem causar diminuição do nível de consciência mas também euforia, tornando-os em potenciais drogas de abuso. Podem também diminuir a frequência respiratória e os reflexos da via aérea, efeito vantajoso durante a anestesia. Considera-se que os opióides preservam geralmente a estabilidade cardíaca, no entanto, a morfina leva à libertação de histamina com uma associada redução da resistência vascular sistémica e da pressão sanguínea. Entre muitos outros efeitos secundários, os opióides podem provocar obstipação, náuseas, vômitos, retenção urinária, prurido, rigidez muscular, miose, e disforia em alguns indivíduos (12).

Os opióides são principalmente metabolizados pelo fígado por desalquilação, conjugação, hidrólise e oxidação. Deste processo resultam metabólitos ativos e/ou inativos (14,15). Estes metabólitos são frequentemente ativos e podem interagir em diferentes graus com os mesmos ou diferentes subtipos de recetores opióides. O que, por conseguinte, pode afetar o nível de analgesia e incidência de efeitos secundários relacionados com opióides. Assim, a variabilidade na eficácia do opióide pode ser devida a diferenças nas concentrações quer do fármaco original quer de um ou mais dos seus metabólitos ativos (14). O metabolismo hepático dos opióides é feito principalmente pelo citocromo P450 e pela uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferase (UGT). A circulação entero-hepática do fármaco original e seus metabólitos ativos pode levar a uma exposição prolongada a ambos, e resultar numa resposta farmacológica mais lenta e aumentada. A morfina e a buprenorfina são dois opióides que se sabe que sofrem circulação entero-hepática. A maioria dos opióides e seus metabólitos sofre excreção renal (14,15).

5. O uso de opióides no tratamento da DCNO

5.1. Indicações para uso de opióides na DCNO

Os opióides estão indicados no tratamento da dor moderada a forte. As regras para o seu uso foram estabelecidas e aprovadas pela OMS. Na escala analgésica de três degraus da OMS encontramos os opióides no segundo e terceiro degraus. O primeiro degrau refere-se ao tratamento da dor leve e apenas inclui analgésicos não opióides, como o paracetamol e os AINEs. No segundo degrau, correspondente à dor moderada, encontram-se os opióides fracos, como o tramadol e a codeína. Os opióides fortes (exemplos: morfina, buprenorfina, fentanilo, hidromorfona, tapentadol e oxycodona) são utilizados no terceiro degrau referente ao tratamento da dor forte. Em qualquer um destes degraus podem ser adicionados fármacos adjuvantes, consoante a necessidade individual de cada paciente, como antidepressivos, anticonvulsivantes, entre outros (16).

Os opióides fortes estão indicados no tratamento de qualquer DCNO moderada a forte que não se consiga controlar com outros fármacos nem terapêuticas não farmacológicas (8).

5.2. Recomendações para a prescrição de opióides

DCNO pode incluir dor nociceptiva e dor neuropática, e ambas podem ser responsivas a tratamento com opióides (17). No entanto, na dor neuropática, os opióides são normalmente fármacos de 2ª ou 3ª linha (18).

Antes de se iniciar esta terapêutica deve ser feita uma avaliação física, psicológica e social do paciente. A etiologia deve ser pesquisada, no entanto, o seu desconhecimento não é contraindicação para a prescrição de opióides. Deve também informar-se o doente das suas implicações e esclarecer as suas dúvidas e expectativas (8).

Os objetivos do tratamento devem ser acordados com o paciente, dando ênfase ao controlo da dor e à melhoria da qualidade de vida. A eliminação total da dor não deve ser um objetivo, pois não é possível em muitos casos. Por esta razão, deve dar-se ao paciente expectativas mais realistas para diminuir a sua frustração e aumentar a adesão à terapêutica (8). O objetivo central do tratamento é atingir e manter um nível de dor ótimo (combinado com o paciente) e o alívio dos sintomas, com o nível mínimo de efeitos secundários (3).

Antecedentes de alcoolismo, adição a substâncias ilícitas, depressão major, psicose ou tentativas de suicídio não são contraindicações absolutas para a prescrição de opióides. No entanto, implicam uma avaliação meticulosa dos riscos e benefícios, a realizar por um médico

especializado no tratamento da dor, preferencialmente com uma equipa multidisciplinar. Quando o paciente coabita com alguém com os problemas anteriormente referidos é necessária uma avaliação social aprofundada, com especial atenção à possibilidade de desvio de opióides para uso ilícito. A gravidez também não é contraindicação absoluta para o uso de opióides (8). O tratamento da dor com opióides está contraindicado em cefaleias primárias e distúrbios mentais ou emocionais em que a dor seja uma manifestação importante (19).

Não existe nenhum opióide que seja superior a todos os outros a nível individual. Assim sendo, o início do tratamento com opióides deve ser feito à base da tentativa-erro. É preferível usar uma política de prescriptor único caso possível (3). A terapêutica deve ser iniciada por um período de titulação que não deve ultrapassar os 2 meses. Este processo de titulação implica começar com doses baixas, e aumentar progressivamente, em intervalos regulares, que não excedam as duas semanas, até que seja obtido o efeito terapêutico pretendido ou até que efeitos adversos limitem a sua utilização. As formulações que devem ser usadas são preferencialmente as de libertação prolongada (8). A dose correta para qualquer opióide é a dose mais baixa possível que atinge o efeito desejado com o mínimo de efeitos secundários (3). A *American Society of Interventional Pain Physicians* (ASIPP) recomenda que não seja prescrita uma dose diária de morfina superior a 120 mg, ou dose equivalente de outros opióides (20).

Os opióides não devem ser usados em monoterapia, mas sim em associação com outras terapêuticas. Nomeadamente, analgésicos não opióides, fármacos adjuvantes (como antidepressivos ou anticonvulsionantes) ou terapêuticas não farmacológicas, como a fisioterapia, terapia comportamental, apoio psicológico e reabilitação, consoante as necessidades individuais de cada paciente (3,8).

O tratamento com opióides implica uma monitorização regular dos pacientes para avaliar a sua eficácia e identificar efeitos adversos. A monitorização deve ser feita em intervalos não superiores a dois meses. Deve incluir avaliação do efeito analgésico, da função física, psicológica e social, do sono, dos efeitos adversos e eventuais sinais de tolerância ou adição (8). Algumas *guidelines* dos EUA recomendam o uso de testes de risco de abuso de opióides, análises de urina e bases de dados de monitorização à prescrição de opióides (20). A evidência sugere que estas ferramentas não são muito usadas pelos médicos (6).

Pode ser necessária a rotação de opióides quando não existe resposta terapêutica ou surgem efeitos secundários intoleráveis (8). Para iniciar o novo opióide deve calcular-se a dose equivalente recorrendo a uma tabela de equivalência de opióides (Tabela 1). Após estabelecida a dose equivalente esta deve ser reduzida para 25-50%, estabelecendo assim a nova dose inicial (3). Os efeitos secundários mais frequentes são obstipação, náuseas, vômitos, sonolência e prurido. Estes sintomas surgem nos primeiros dias e tendem a desaparecer, com a exceção da obstipação, que deve ser tratada com laxantes. Efeitos secundários raros incluem depressão respiratória, variações de peso, redução da atividade das glândulas suprarrenais, redução da função sexual, infertilidade e hiperalgesia (8).

Tabela 1 Exemplo de conversão de opióides (relação equianalgésica) (21)

Morfina oral	Tramadol oral	1:5 a 1:10
	Tramadol endovenoso/subcutâneo	1:3,3
	Codeína oral	1:6 a 1:10
	Morfina endovenosa	3:1
	Morfina subcutânea	2:1
	Hidromorfona oral	5:1
	Tapentadol oral	1:2,5
	Oxicodona oral	2:1
	Buprenorfina transdérmica	75:1 a 95:1
	Fentanilo transdérmico	100:1 a 150:1

Esta terapêutica pode ser interrompida quando se mostrar ineficaz, provocar efeitos secundários intoleráveis ou não existir uma correta adesão por parte do paciente. Caso exista melhoria da patologia que origina a dor, o tratamento pode ser interrompido ou a dose reduzida (8). Ao fim de 6 meses de tratamento com opióides uma redução da dose deve ser considerada e discutida com o paciente para determinar se é apropriado continuar este tratamento (3). A interrupção da toma de opióides deve ser feita de forma lenta, gradual e progressiva, de forma a prevenir o aparecimento de uma síndrome de abstinência (8).

5.2.1. Uso de opióides em populações especiais

5.2.1.1. Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, as alterações na resposta aos opióides podem resultar de diminuição da sua excreção (com acumulação do opióide e/ou seus metabólitos), alterações no equilíbrio ácido-base, nos níveis de proteínas, no volume de distribuição e na absorção. Opióides que dependem exclusivamente dos rins para a sua excreção devem ser evitados. Os principais a ser evitados são a codeína, morfina, petidina, dextropropoxifeno e o tramadol. A hidromorfona e a oxicodona devem ser usados com cuidado. Os que têm menos probabilidade de causar danos em pacientes com insuficiência renal são o fentanilo, buprenorfina e oximorfina (3).

5.2.1.2. Insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática, alterações na resposta a opióides podem resultar de alterações na farmacocinética por diminuição do metabolismo. No entanto, ajustes de dose e outras precauções só são normalmente relevantes na doença hepática severa. A codeína e a petidina devem ser evitadas nestes pacientes. Pode ser necessário prolongar o intervalo ou reduzir a dose de tramadol, tapentadol, morfina, oxicodona e hidromorfona (3).

5.2.1.3. Idosos

Nos idosos, a dose ótima e os efeitos secundários dos medicamentos são difíceis de prever, devido à heterogeneidade destes na resposta à terapêutica farmacológica. Os idosos com dor crónica moderada a forte são candidatos ao mesmo tratamento farmacológico que as pessoas mais jovens, mas com os ajustes necessários às suas particularidades (9).

Os idosos têm uma maior sensibilidade à ação dos opióides tanto na sua vertente analgésica, como no surgimento de efeitos secundários como a sedação. Esta maior sensibilidade é independente das alterações farmacocinéticas relacionadas com a idade. Nos idosos que se apresentam mais sensíveis às reações adversas, a maioria dos analgésicos são eficazes e relativamente bem tolerados quando usados com precaução, e o efeito analgésico obtido será o melhor indicador da dose e do ritmo de administração (9). É necessário iniciar o tratamento opióide com doses menores, intervalos maiores e uma titulação mais lenta (19). A via de administração preferível é sempre a menos invasiva, portanto a via oral (9). É importante que os pacientes idosos sejam informados do risco aumentado de quedas e confusão (19).

A semivida de eliminação da morfina, fentanilo e remifentanilo é reduzida no idoso. A petidina converte-se num metabolito ativo excretado pelo rim. Devido à insuficiência renal própria do idoso verifica-se a sua acumulação, pelo que não é aconselhável a sua administração (9).

5.2.1.4. Pacientes em risco de abuso

Preditores fortes de abuso de opióides incluem uma história de abuso de álcool ou drogas, no entanto, nenhum conjunto de preditores é suficiente para identificar completamente pessoas em risco (17).

Várias ferramentas de avaliação estão disponíveis para avaliar o comportamento de procura de drogas. Embora a maioria tenha falhas metodológicas tornando-as inadequadas para triagem de pacientes antes de iniciar a terapia crónica com opióides, são razoavelmente eficazes em conjunto com a avaliação clínica, e podem ajudar o médico a avaliar o risco (3). Alguns exemplos são: *Screeener and Opioid Assessment for Patients with Pain-Revised* (SOAPP-R) (22); *Addiction Behaviours Checklist* (ABC) (23), *Diagnosis, Intractability, Risk and Efficacy* (DIRE) score (24); *Pain Medication Questionnaire* (25).

Para pacientes com suspeita de alto risco de uso inadequado de opióides, testes de rastreio de droga na urina, programas de monitorização de prescrição e limitações de dose são opções que podem ajudar a prevenir o risco (3).

5.3. Prevalência e evolução do uso de opióides

A OMS estima que, anualmente, dezenas de milhões de pessoas estão a sofrer sem tratamento adequado. Em todas as regiões, a medicação para alívio da dor não está disponível em quantidades suficientes. Os opióides são difíceis de obter devido a procedimentos indevidamente restritivos e não são prescritos devido a uma falta de treino e capacidade dos profissionais de saúde. Consequentemente, a dor forte é frequentemente não tratada. A dor não tratada diminui a qualidade de vida dos pacientes, das suas famílias, amigos e comunidades, e pode levar a perdas maiores para a sociedade (26).

Nos últimos 20 anos, o consumo global de opióides aumentou para mais de o triplo. Os dados do *International Narcotics Control Board* (INCB) indicam um aumento no nível de consumo reportado no período de 2011-2013, comparado com o período de 2001-2003. No entanto, a situação mantém-se problemática na maioria dos países africanos e algumas partes da Ásia, com consumos muito aquém do recomendado. Os EUA, Canadá, Austrália e alguns países da Europa Ocidental aumentaram os seus níveis de consumo para mais de 10.000 DDD/MHD. No geral, observa-se um bom progresso no sentido de assegurar a disponibilidade e aumentar o acesso a analgésicos opióides, apesar de este objetivo ainda estar longe de ser cumprido em um número considerável de países. O aumento no consumo deve-se principalmente ao aumento no consumo de fentanilo, e de forma mais limitada ao consumo de morfina (26).

Em Portugal, num estudo publicado em 2013, a percentagem de utilizadores de opióides entre os pacientes com dor crónica foi de 4,37%. A utilização de opióides fracos foi reportada por 4,20% deles e apenas 0,17% usavam opióides fortes. Os utilizadores de opióides são mais frequentemente mulheres, pessoas com idade superior a 45 anos, casados ou viúvos, reformados e indivíduos com baixos níveis de educação. A maioria dos inquiridos da amostra em estudo tinha DCNO, e apenas 2,21% tinha dor crónica de origem oncológica. Dentro dos pacientes com DCNO apenas 4,24% estavam medicados com opióides e, de entre aqueles com patologia neoplásica esta terapêutica foi reportada por 10,13%. Este estudo concluiu que em Portugal existe claramente uma baixa frequência de uso de opióides (7). O consumo de opióides no nosso país é de cerca de 2.300 DDD/MHD, um valor cerca de 20 vezes inferior ao dos EUA (26). A legislação portuguesa, inicialmente bastante restritiva, foi sendo atualizada, tendo sido publicados vários decretos-lei e circulares normativas com o intuito de sensibilizar os profissionais e de saúde e eliminar barreiras à prescrição (8,27,28).

O aumento no consumo de opióides analgésicos que se verifica desde 1991 tem sido desigual entre regiões. É dominado principalmente pela América do Norte, mas também pela Europa e Oceânia, os três principais consumidores. Na Ásia observou-se um aumento, na maioria das regiões com exceção do sul da Ásia onde se verifica o nível mínimo de consumo no mundo. Isto deve-se principalmente à Índia, onde existiam leis restritivas que apenas foram retiradas recentemente. Na África, a situação continua problemática com consumos muito baixos devido à falta de capacidade das autoridades nacionais para estimar as suas

necessidades corretamente. Na América Central e América do Sul houve um aumento do consumo apesar deste se manter em níveis inferiores ao adequado. Existe algumas limitações nos dados relativos à América do Sul, pois em alguns dos países desta região a metadona é usada para o alívio da dor e não como tratamento de substituição do abuso de drogas como a heroína. A metadona não está incluída nestes cálculos a nível global. Na Europa, no geral, regista-se um aumento, com estabilização do consumo em alguns países. Na Austrália e Nova Zelândia o consumo aumentou (26).

Enquanto o acesso inadequado a opióides analgésicos é preocupante, o reverso da moeda também se verifica em alguns países com altos níveis de consumo. É necessário controlar a epidemia de opióides que se observa em alguns países como os EUA, e ao mesmo tempo não permitir que esse fator impeça a evolução que se vai observando em outros países com pouco uso de opióides (7,26,29).

6. Mitos e factos sobre o uso de opióides

Como já referido, apesar de todos os estudos e *guidelines* existentes relativamente ao uso de opióides no tratamento da DCNO, os médicos continuam reticentes na sua prescrição devido a medos injustificados criados por mitos e conceitos errados sobre os efeitos dos opióides. Na tabela 2, encontram-se resumidos alguns dos mitos mais frequentes sobre o uso de opióides, e também alguns factos que podem ajudar a perceber a importância dos opióides na prática clínica. De referir que estas observações dizem respeito ao uso médico de opióides com o objetivo de tratar e controlar a dor, devidamente acompanhados e monitorizados, e não ao uso ilegal ou indevido dos mesmos.

Desta resistência à prescrição de opióides pode resultar o tratamento insuficiente da dor. A DCNO não tratada está associada a sérios efeitos adversos na qualidade de vida, sono, relacionamentos e função cognitiva, e é frequentemente acompanhada por depressão e ansiedade (30). Não tendo acesso a opióides nem a um controlo adequado da sua dor, os pacientes procuram outras soluções farmacológicas. Assim, o subtratamento da dor pode promover o uso excessivo de benzodiazepinas e antidepressivos, com aumento das taxas de morbilidade e mortalidade e até do suicídio. E também um conseqüente uso excessivo de AINEs com resultantes sequelas cardiovasculares, renais e gastrointestinais (29).

6.1. Tolerância, dependência e adição

Os fenómenos de tolerância, dependência e adição durante o uso crónico de opióides são frequentemente confundidos. Estes conceitos devem ser esclarecidos pois condicionam alguns receios infundados da população e dos profissionais de saúde (8).

A tolerância corresponde à adaptação do organismo em resposta à administração repetida de um fármaco, tornando-se necessário aumentar a dose para obter o mesmo efeito. Embora não existam muitos estudos relativamente à tolerância aos opióides na DCNO, após um período de ajuste, a maioria dos doentes mantem-se com uma dose estável por longos períodos de tempo (8).

A dependência física surge após a interrupção súbita do opióide e manifesta-se por uma síndrome de abstinência, devendo ser evitada através de uma redução gradual da dose de opióide. A dependência psicológica é caracterizada por uma necessidade compulsiva do doente tomar o medicamento. Esta não deve ser confundida com adição e é muito rara em pacientes a tomar uma dose estável de opióide para o alívio da dor (8).

Tabela 2 Mitos comuns e Factos sobre opióides (3)

Mitos
1) Os opióides são inerentemente perigosos.
2) Os opióides encurtam inevitavelmente a vida e aceleram a morte.
3) O uso de opióides está associado a tolerância significativa.
4) O uso de opióides resulta sempre em adição.
5) Os opióides causam depressão respiratória significativa.
6) Os opióides induzem sonolência ao ponto de comprometer severamente a função.
7) Os opióides induzem confusão e desorientação.
8) Os opióides devem ser reservados apenas para situações de fim de vida.
9) Os opióides “matam” a dor matando o paciente.
10) Se um paciente que toma opióides morre, a causa de morte são os opióides, independentemente da patologia primária ou comorbilidades do paciente.
Factos
1) Os opióides são frequentemente indispensáveis no tratamento da dor.
2) Os opióides são seguros e efetivos quando usados adequadamente por médicos treinados, e fazendo parte de uma abordagem multidisciplinar da dor em pacientes selecionados e devidamente monitorizados.
3) Os opióides não têm influência no momento da morte do paciente que surge devido às inevitáveis e previsíveis consequências da(s) sua(s) patologia(s).
4) Recusar ou retirar opióides aos pacientes não faz com que eles vivam mais tempo, mas tem um impacto negativo no seu conforto e qualidade de vida.
5) Dependência física é frequentemente observada e por isso devem ser feitos ajustes de dose gradualmente.
6) Em contexto clínico, problemas como depressão respiratória e adição são raramente encontrados, e não devem servir como uma barreira para a prescrição de opióides.
7) A obstipação induzida por opióides é o efeito secundário mais comum e problemático e deve ser tratado proactivamente.
8) Existe uma variação interindividual marcada na resposta a diferentes opióides.
9) Não existe um único opióide que seja preferível sobre os outros, nem que seja o mais indicado para todos os pacientes em todas as circunstâncias.
10) O uso impróprio ou excessivo de opióides pode provocar danos graves ou até levar à morte do paciente. Neste aspeto, os opióides não são diferentes de muitos outros medicamentos prescritos diariamente na prática clínica.

A adição é definida como um distúrbio biopsicossocial caracterizado pelo uso compulsivo de um medicamento ou substância de uso ilícito e pela preocupação permanente em obtê-lo, com deterioração da sua saúde física, mental e social. Caracteriza-se ainda pela perda de autocontrolo, estando toda a sua atividade focada na obtenção e utilização da substância (8).

Em pacientes com DCNO, medicados com opióides, o risco de adição parece ser baixo. Uma revisão sistemática observou uma taxa de desenvolvimento de adição a opióides muito baixa em pacientes a fazer tratamento para a DCNO (0,14%) (31). Por este motivo, o medo de

adição não deve ser usado como justificção para não prescrever opióides (8,17,31). No entanto, é necessário estar atento a determinados comportamentos como a antecipação da necessidade de medicação, o relato de perda ou roubo de medicação, sintomas de sobredosagem, ou faltas às consultas. Estes comportamentos devem levantar a suspeita da possibilidade de desenvolvimento de adiçção que é indicaçção para a referenciaçção imediata para uma consulta especializada (8).

O uso incorreto (que não está de acordo com a prescriçção) parece ser mais comum do que a adiçção. Este pode ser prontamente resolvido com métodos simples, como a educaçção e consultas de seguimento frequentes (29).

6.2. Efeitos Adversos

Cerca de 80% dos utilizadores de opióides experienciam pelo menos um efeito adverso desta medicaçção (32). Os efeitos adversos mais comuns incluem: obstipaçção, náuseas ou vômitos, sedaçção, sonolência, prurido e cefaleias. Estes sintomas surgem habitualmente no início do tratamento e tendem a desaparecer. A obstipaçção parece ser a única exceçção, pois não se desenvolve habitualmente tolerância a este efeito (8,31-34). Efeitos adversos menos comuns incluem sudorese, disfunçção vesical (bexiga hipotónica e retençção urinária), e hipogonadismo (32). Efeitos secundários raros incluem depressão respiratória, variaçções de peso, reduçção da atividade das glândulas suprarrenais, reduçção da funçção sexual, infertilidade e hiperalgesia (8,33). Associaçções com a diminuiçção da densidade óssea também foram reportadas (17).

Efeitos secundários dos opióides no SNC podem ser divididos em sinais e sintomas associados a uma diminuiçção do nível de consciência (sedaçção e sonolência), ao comprometimento cognitivo e psicomotor, e a reaçções de hiperexcitabilidade (alucinaçções, mioclonia e hiperalgesia). Em todos estes casos é necessário diminuir a dose do opióide e procurar causas precipitantes como a disfunçção renal (3).

As complicaçções cardíacas dos opióides são infrequentes (32). No entanto, a administraçção de opióides pode ser associada à diminuiçção da funçção cardíaca quando usada em combinaçção com benzodiazepinas. Os opióides podem levar a bradicardia e vasodilataçção, e conseqüentemente, podem raramente originar edema, hipotensão e síncope. Enquanto a maioria dos opióides não têm nenhum efeito na condutividade cardíaca, a metadona e a buprenorfina podem prolongar o intervalo QT (35).

Complicaçções severas da terapia com opióides, como depressão respiratória, coma e hipotensão, ocorrem tipicamente em indivíduos que não desenvolveram tolerância e estão a tomar doses muito altas. Pessoas particularmente suscetíveis a estes efeitos são aquelas tiveram anteriormente uma alta tolerância a opióides, depois pararam de os tomar, e ao retomarem usaram a dose anteriormente utilizada sem fazer titulaçção (32).

No geral, os efeitos adversos mais comuns são leves e razoavelmente bem tolerados. A obstipação parece ser o único sintoma que persiste e necessita de tratamento sintomático. Efeitos adversos severos estão muitas vezes associados a uma toma de opióides que não segue as recomendações adequadas (ausência de titulação, doses demasiado elevadas, insuficiente monitorização).

6.3. Segurança e eficácia

A eficácia e segurança do uso de opióides a longo prazo têm vindo a ser colocadas em questão. O tratamento a longo prazo (crónico) com opióides é definido como a toma programada de opióides diariamente, ou quase diariamente, durante um período igual ou superior a 90 dias (36). É ainda necessário que sejam realizados estudos a longo prazo para que se retirem conclusões mais claras relativamente à segurança e eficácia do tratamento com opióides de forma crónica (7,31,37).

A evidência que suporta a eficácia do tratamento com opióides a longo prazo para a DCNO é escassa. No entanto, evidência fraca sugere que aqueles que conseguem continuar opióides num longo período de tempo experienciam um alívio da dor clinicamente significativo (17,31).

Existe evidência quantitativa e qualitativa adequada para o tratamento com opióides durante 4 a 12 semanas para dor crónica devido a osteoartrite, polineuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, e para dor lombar crónica. Tratamento com opióides a longo prazo beneficia cerca de 25% dos pacientes com estas mesmas condições dolorosas (19).

Numa meta-análise recente, os opióides mostraram uma tendência para melhorar a função física e a qualidade do sono, mas não influenciaram a qualidade de vida relacionada à saúde. A avaliação da eficácia máxima, nesta meta-análise, não mostrou diferenças significativas entre os opióides e outros tratamentos farmacológicos e não farmacológicos. Aparentemente, nenhum tratamento sozinho reduz a DCNO, devendo o seu tratamento ser sempre encarado de uma forma holística e multidisciplinar (38).

Tem-se verificado uma tendência para o aumento do número de *overdoses* fatais relacionadas com opióides nos EUA (39). Os riscos aumentam com doses diárias de opióides mais elevadas, uso concomitante de benzodiazepinas ou sedativos hipnóticos e em pacientes com comorbilidades de saúde mental. Os pacientes que recebem 100 mg ou mais de equivalentes de morfina por dia têm um risco 9 vezes superior de *overdose* (33).

Apesar de existirem ainda dúvidas relativamente à efetividade e segurança do uso de opióides a longo prazo nos pacientes com DCNO, a maioria das *guidelines* reconhece os opióides como efetivos no tratamento da dor crónica (7). Pois apesar de a evidência ser limitada, a terapia opióide crónica é um tratamento efetivo para pacientes com DCNO cuidadosamente selecionados e monitorizados (17).

7. Crenças e atitudes relativamente ao uso de opióides

7.1. Perspetiva dos médicos

Com o aumento na prescrição de opióides que se tem verificado nos últimos anos (26) seria de esperar que os médicos se manifestassem menos resistentes à prescrição de opióides. No entanto, esse não é bem o caso. Pois apesar do aumento na frequência de prescrição, as preocupações sobre o uso de opióides e a relutância em os prescrever mantêm-se para muitos médicos, especialmente para aqueles em que não houve aumento na formação sobre este tema (40). No geral, os médicos descrevem níveis variados de interesse no tratamento da dor, sendo que alguns decidem especializar-se nesta área e outros mostram-se muito pouco recetivos à prescrição de opióides de forma crónica (6).

Um estudo português, publicado em 2010, foi realizado com o objetivo de analisar as atitudes e disponibilidade dos clínicos de CSP em relação à prescrição de opióides fortes a pacientes com DCNO de intensidade moderada a forte. Apenas 154 inquiridos foram considerados válidos e utilizados nesta análise. A maioria dos inquiridos (66,9%) classificou a sua atitude relativamente à prescrição de opióides fortes como sendo favorável, e apenas 15,6% como desfavorável. Quase todos os clínicos questionados afirmaram considerar provável a obtenção de um controlo efetivo da dor utilizando opióides fortes e acreditar na efetividade desta terapêutica na melhoria da qualidade de vida dos pacientes (nas percentagens de 98,7% e 94%, respetivamente). A possível ocorrência de comportamentos abusivos e adição foi identificada como o principal obstáculo à prescrição de opióides fortes. Globalmente, os clínicos inquiridos demonstraram uma atitude favorável em relação à prescrição de opióides fortes para pacientes com DCNO de intensidade moderada a forte (5).

Num outro estudo realizado nas unidades de cuidados de saúde personalizados (UCSP) do distrito de Bragança, publicado em 2016, verificou-se que apenas 50,8% dos 65 médicos que responderam ao questionário (que representam 56,1% dos médicos de família do distrito) afirmam utilizar opióides fortes e 23,1% afirmam nunca ou raramente usar este tipo de fármaco. Revelou-se uma grande preferência por opióides fracos como o tramadol e a codeína, usados por 93,8% dos inquiridos. Os motivos de não prescrição de opióides mais frequentemente referidos foram a falta de informação e experiência prática e o controlo da dor com outros fármacos, responsáveis por 50% do total de motivos referidos. Os resultados deste estudo reforçam a ideia de que os opióides fortes ainda são pouco utilizados no tratamento da dor crónica em detrimento de outras classes de fármacos, como os AINEs ou os analgésicos simples (41).

São vários os desafios que os médicos enfrentam quando providenciam tratamento para a dor, incluindo a dificuldade em pesar os riscos e benefícios do uso de opióides e a falta de tempo e de recursos. Alguns médicos admitem até evitar ativamente tratar pacientes com dor crónica devido a preocupações com os riscos dos opióides (6).

O subtratamento da dor crónica surge por vezes de uma ausência do rastreio sistemático da dor dos pacientes. As razões que levam os médicos a não procurar rotineiramente uma história de dor são a falta de treino e experiência, limitações de tempo, demasiado foco nos índices de doença e o facto de não fazer parte do seu padrão *standard* de anamnese (3).

Ao iniciar o tratamento com opióides, existem vários pontos importantes destacados pelos médicos. Por exemplo, a importância de ter informação objetiva e consistente sobre a dor dos pacientes, tal como imagens que demonstrem patologia musculoesquelética. Pois existe algum ceticismo relativamente ao valor da dor auto reportada, especialmente quando esta não é consistente com o exame físico. É também importante identificar os sinais de alarme relacionados com o risco da prescrição de opióides que podem identificar pacientes que estão à procura de medicação, em risco de adição, ou que não são bons candidatos ao tratamento com opióides. Entre estes sinais de alarme estão a inconsistência entre a avaliação subjetiva e objetiva, pacientes novos, pacientes a viajar de outro país, aqueles que não estão dispostos a tentar terapias não opióides, os que pedem aumentos da dose de opióides, têm história psiquiátrica, história de abuso de álcool ou drogas, suspeita de história de recarga de prescrição, e relato não solicitado de escalas de dor. Definir os objetivos e expectativas dos pacientes, tem também uma grande importância, sendo a recuperação da função física o resultado considerado mais importante. E por último, a importância da confiança que os médicos têm nos pacientes, baseada no seu instinto e relação que têm com os pacientes (6).

Ao avaliar os pacientes, os médicos categorizam-nos em dois tipos, os pacientes ideais e os pacientes difíceis. Os pacientes ideais usam opióides não apenas para alívio mas também para melhoria de função e cumprem o contrato e objetivos combinados com o médico. Para além disso, também reconhecem os riscos e potencial aditivo dos narcóticos, respeitam a frequência de prescrição e demonstram esforçar-se para limitar o uso de opióides. Ao contrário dos pacientes difíceis, estes não têm história documentada de não adesão ou violação de contratos de dor. Estes pacientes são reconhecidos como honestos e os médicos sentem-se mais seguros a prescrever-lhes opióides. Os pacientes difíceis são aqueles com história documentada de não adesão, ou que pedem aumento da dose ou frequência de prescrição de opióides. São desonestos, têm uma causa da dor pouco clara, uma história de abuso de drogas ou não reconhecem os fatores de risco de adição (42)(42).

Parece haver um estigma relacionado com a prescrição de opióides, com muitos médicos a afirmar que tem poucos pacientes a tomar opióides a longo prazo e que querem manter isso assim. Reconhecem a utilidade dos opióides, mas raramente para problemas crónicos. As suas preocupações incluem o risco de adição, falta de evidência em providenciar alívio e melhorar a função a longo prazo (42).

São os médicos mais novos, os internos, que revelam uma maior relutância na prescrição de opióides e que têm mais preocupações relativamente ao uso incorreto de medicação. Demonstram geralmente menos confiança na prescrição de opióides e tratamento de pacientes com dor, pois sentem que têm pouca prática e pouco treino para o fazerem corretamente (36,43). Estudos demonstram que após ser implementado um módulo educacional que aborde as dificuldades destes médicos, existe uma melhoria clara no conhecimento e confiança para a prescrição de opióides (36). O índice de hesitação na prescrição de opióides diminui significativamente após formação, não só entre os internos, mas também entre os médicos de família mais experientes (44).

7.1.1. Formação no tratamento da dor

A falta de conhecimento sobre tratamento da dor é uma barreira chave para o controlo e tratamento eficientes da dor, no entanto, a evidência sugere que a educação sobre a dor não é priorizada em muitos países da Europa (45).

No estudo português publicado em 2010, anteriormente referido, foi também avaliada a formação dos médicos no âmbito do tratamento da DCNO com opióides. Uma parte considerável dos participantes (41,2%) classificou a sua formação como sendo suficiente. No entanto, uma parte igualmente significativa (39%) considerou-a insuficiente. E apenas 19,6% dos inquiridos a classificaram como boa ou muito boa (5).

Esta insuficiente formação no tratamento da dor parece ser um problema que vem já da formação pré-graduada. O estudo *Advancing the Provision of Pain Education and Learning* (APPEAL) da EFIC, realizado em 2013, foi a primeira revisão europeia sobre o ensino da dor para estudantes de medicina na Europa. Este estudo concluiu que o ensino sobre dor é inconsistente e limitado, e frequentemente incorporado em outras matérias. Verificou-se também que 7 em cada 10 escolas médicas na Europa não têm formação dedicada à área da dor. Em quatro países (Bélgica, Dinamarca, Irlanda e Polónia), não existe nenhuma formação dedicada à dor, nem obrigatória nem opcional. E em sete países, incluindo Portugal, nenhuma das escolas médicas tem formação obrigatória dedicada à dor no seu currículo. Mesmo nas faculdades onde a formação sobre dor é obrigatória, um estudante de medicina recebe, em média, apenas 12 horas de formação nesta área, o que equivale a apenas 0,2% da sua formação médica. Relativamente ao método de ensino, este é maioritariamente teórico, e poucas vezes se encontra o método prático para o ensino da dor (45).

O grupo de trabalho do estudo APPEAL chama a atenção às escolas médicas, aos especialistas de dor, aos estudantes de medicina e aos governantes políticos que é preciso assegurar o ensino da dor pré-graduado. Para que assim, seja possível controlar este problema de saúde pública, que é a dor crónica não controlada, e seja assegurado um adequado tratamento da dor em toda a Europa. Este grupo de trabalho deixa algumas recomendações, entre elas, a criação de um quadro europeu para a educação sobre dor, para assegurar a consistência e formação nesta área em toda a Europa. Recomendam também a

introdução do ensino obrigatório sobre dor para todos os estudantes de medicina pré-graduados da Europa (45).

7.2. Perspetiva dos pacientes

Enquanto os médicos lutam para controlar efetivamente a dor dos pacientes sem lhes provocar danos, os pacientes procuram alívio para a sua dor e alguma compaixão (42). Muitas vezes são os próprios pacientes que recusam tomar opióides, mesmo quando não conseguem controlar a sua dor com mais nenhum método, por medos injustificados (incluindo receio de adição) e ideias erradas sobre os seus efeitos (34,42).

Os médicos têm alguma tendência a não reconhecer a validade da dor dos pacientes. Os pacientes veem a relutância dos seus médicos na prescrição de opióides como falta de empatia e deslegitimação da sua dor (42).

Um estudo transversal epidemiológico nacional foi conduzido numa amostra representativa da população adulta portuguesa com o objetivo de descrever a prevalência e fatores associados com a utilização de opióides no tratamento da dor crónica em Portugal e para avaliar a satisfação e efetividade auto-reportada do tratamento. A maioria dos indivíduos da amostra em estudo tinha DCNO. Apenas 2,21% tinha dor crónica de origem oncológica. Analgésicos como o paracetamol são os fármacos mais usados, seguidos de AINEs (exemplos: diclofenac, nimesulida e ibuprofeno) e relaxantes musculares. A percentagem de utilizadores de opióides entre os pacientes com dor crónica é 4,37%. A duração da dor foi semelhante entre utilizadores e não utilizadores de opióides. Aqueles que usavam opióides tinham dor contínua com maior frequência e também maior intensidade de dor, mais incapacidades, e níveis mais altos de ansiedade e depressão (7).

Cerca de 24% dos portugueses com dor crónica não fazem qualquer medicação para a dor. Entre as razões mais importantes para não fazerem tratamento estão o facto de a dor não ser severa o suficiente ou não ser necessária medicação, as preferências do paciente relativamente ao uso de medicação (incluindo o facto de não quererem tomar analgésicos), e efeitos adversos ou complicações do tratamento (7).

8. Discussão

A dor crónica é reconhecida como um problema de saúde pública com consequências importantes a nível físico, psicológico e familiar e com altos custos económicos e sociais. Tem uma elevada prevalência, sendo que a prevalência em Portugal (36,7%) é até superior à média europeia (20%) (3,4). Apesar disso, verifica-se a existência de um inadequado tratamento da dor, em parte relacionado com a baixa utilização de opióides ou o seu uso desajustado.

As principais etiologias da dor crónica são patologias não oncológicas de origem musculoesquelética e osteoarticular (4). Estas patologias são maioritariamente tratadas nos CSP (5). Por este motivo é de imensa importância que os médicos de família se sintam capacitados a fazer um correto tratamento e controlo da dor dos seus pacientes, o que passa frequentemente pela prescrição de opióides.

Relativamente aos efeitos dos opióides, é de referir que existe uma grande variabilidade interindividual na resposta à sua administração. Esta variabilidade deve-se a uma associação de vários fatores moleculares, farmacológicos e genéticos (3) e dificulta a capacidade de previsão dos médicos relativamente aos efeitos que cada opióide terá em cada paciente. Para além de analgesia, os opióides podem provocar um conjunto de outros efeitos adversos relacionados com as várias localizações por onde os recetores de opióides se encontram distribuídos. Por exemplo, os recetores presentes no tronco cerebral são responsáveis por depressão respiratória associada à *overdose*, e os que se localizam no intestino delgado modulam a motilidade gastrointestinal, responsáveis pela obstipação frequentemente associada ao uso de opióides.

Os opióides estão indicados no tratamento da dor moderada a forte (8) e devem ser usados de acordo com as *guidelines* existentes em pacientes selecionados e devidamente monitorizados. No entanto, existe alguma relutância dos médicos de CSP na prescrição de opióides aos seus pacientes com dor crónica (41). Esta resistência ao uso de opióides é demonstrada também pelos próprios pacientes (34). A importância do processo de interação que define a relação médico-doente em doenças como a DCNO não pode ser subestimada. Uma boa comunicação entre médico e paciente correlaciona-se com melhores resultados a nível do controlo da dor.

Apesar de tudo, o consumo de opióides tem vindo a aumentar a nível global. E a distribuição inadequada do consumo de opióides não se deve à falta de fornecimento. Pelo contrário, em algumas regiões existe um aumento na produção sem aumento no consumo, o que determina o aumento das reservas (26).

Apesar do uso de opióides para o tratamento de dor aguda severa, dor oncológica, ou de fim de vida ser bem aceite, o tratamento da DCNO com opióides a longo prazo permanece controverso (17,44). As atitudes críticas refletem, por vezes, uma “fobia de opióides” que pode prejudicar tanto pacientes como médicos. Por outro lado, nos EUA tem-se observado um

aumento marcado na prescrição de opióides e no número de mortes relacionadas com estes. Fenómeno conhecido como a “epidemia de opióides”. Nos EUA e outros países com alta frequência de uso de opióides há realmente um grande dilema com o alto e inadequado uso de opióides, e simultaneamente a necessidade de resolver o ainda frequente e importante problema da dor crónica não tratada. O relevante e difícil cenário que os EUA enfrentam não deve ser visto como representativo da vasta maioria dos países do mundo em que os opióides são pouco usados, particularmente no tratamento da DCNO (7). A resistência dos médicos na prescrição de opióides é um grande impedimento para a sua disponibilidade apropriada e uso racional (26).

A eficácia e segurança do uso de opióides a longo prazo têm sido colocadas em questão. (19). Apesar do aumento do uso de opióides no tratamento de DCNO, ainda há muitas limitações no nosso conhecimento de como tratar otimamente esses pacientes. Questões que necessitam de mais estudos incluem: como prever quem responderá favoravelmente à terapia com opióides, como iniciar e titular a dosagem de opióides com segurança, como prever ou identificar comportamentos aberrantes relacionados ao uso de drogas, a segurança e eficácia comparativa dos vários opióides, o benefício da terapia adjuvante analgésica com opióides, e como efetivamente monitorizar os pacientes. Além disso, há informações mínimas sobre o benefício e o risco da terapia a longo prazo, especialmente em pacientes de alto risco. No tratamento da dor crónica, os clínicos devem equilibrar a necessidade de aliviar a dor, com a evidência fraca e riscos significativos associados a longo prazo do uso de opióides (32). Claramente, o tratamento da DCNO com opióides não deve ser expandido de forma imprudente ou descontrolada, mas também não deve ser categoricamente rejeitado.

Em Portugal, apenas foram encontrados 2 estudos relativamente às atitudes dos médicos de CSP relativamente ao uso de opióides. Pela sua análise, verifica-se que a maioria dos médicos de CSP tem uma atitude favorável relativamente à prescrição de opióides, no entanto, estes mesmos médicos referem receio da ocorrência de comportamentos abusivos e de adição por parte dos seus pacientes. Quando interrogados sobre a frequência de prescrição de opióides, a percentagem de respostas positivas é bastante menor (cerca de 50%), especialmente no que respeita à prescrição de opióides fortes. Não foi encontrado nenhum estudo com uma amostra representativa a nível nacional. No entanto, considera-se que ainda existe alguma relutância à prescrição de opióides por parte dos médicos de família portugueses.

As principais razões referidas pelos médicos para a sua resistência na prescrição de opióides são a possível ocorrência de comportamentos abusivos e de adição, e a falta de formação e experiência prática. O medo de adição não deve impedir a prescrição de opióides em pacientes selecionados, pois verifica-se que praticamente não acontece em pacientes a usar opióides para o tratamento da DCNO (17,31). Em coerência com o segundo motivo referido (falta de formação e experiência), são os médicos mais novos e os com menos experiência que demonstram mais relutância na prescrição de opióides. Estudos comprovaram

que a educação dos médicos, através de ações de formação em colaboração com especialistas de dor, diminui a sua hesitação na prescrição de opióides (44).

Posto isto, é preciso continuar a formação dos clínicos de CSP sobre o tratamento da dor no geral e particularmente sobre a prescrição de opióides. É também necessário melhorar a comunicação com especialistas em dor. A implementação de suporte compreensivo e especializado, avaliação de risco, e relatórios partilhados pode ser útil. Uma monitorização (mensal) cuidadosa dos pacientes a quem são prescritos opióides para o tratamento da dor crónica, nos cuidados de saúde primários, pode ser benéfica (43).

Se os médicos de família tiverem uma melhor compreensão das propriedades dos opióides e das recomendações para a sua prescrição, os pacientes com DCNO moderada ou forte podem ser tratados de forma segura e eficiente nos CSP. Não se pretende que exista um simples aumento na prescrição de opióides. Pretende-se que os médicos tenham a formação necessária e adequada para conseguirem assegurar o tratamento da DCNO, incluindo a prescrição adequada e segura de opióides. Para que assim se assegure o conforto e qualidade de vida dos pacientes que sofrem todos os dias com este problema. A necessidade de formação não deve ser nunca desvalorizada, pois caso exista um incentivo ao aumento da prescrição sem a formação adequada podemos levar à criação de um panorama semelhante ao verificado nos EUA, de “epidemia de opióides” que podará não ser feita de forma segura e colocar em risco a vida dos pacientes.

A provisão de educação sobre dor a nível pré-graduado é inconsistente e variável por toda a Europa, no entanto, a prevalência de dor é relativamente constante entre os países europeus. Na maioria das escolas médicas, o ensino sobre dor documentado é muito inferior ao que seria expectável dada a alta prevalência de dor (45). É fundamental investir numa reforma da formação pré-graduada sobre a dor e seu tratamento, para que no futuro não se verifique a atual realidade da alta prevalência de dor não tratada. Falando por experiência pessoal, é de referir que o mestrado integrado em medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior tem realizado esforços no sentido de aumentar a quantidade e qualidade do ensino sobre dor crónica e o seu tratamento. Que conta com vários cursos de caráter obrigatório dedicados exclusivamente à dor crónica e sua abordagem, distribuídos principalmente pelos três últimos anos do curso (anos clínicos).

São também necessárias medidas governamentais para aumentar o acesso a opióides. Portugal tem dados grandes passos neste sentido, tornado o acesso menos restritivo e os opióides para o tratamento da DCNO mais comparticipados. O Plano Estratégico Nacional de Prevenção e Controlo da Dor (PENPCDor) (46), aprovado em 2013, tem como objetivos principais a redução da prevalência da dor não controlada na população portuguesa, a melhoria da qualidade de vida dos doentes e a racionalização dos recursos e os custos necessários para o controlo adequado da dor. Os eixos de intervenção deste plano relacionados com a prescrição de opióides são a revisão das orientações técnicas contidas na Circular Informativa da DGS n.º 09/DSCS/DPCD, de 24/03/2008 e a monitorização da prescrição de opióides.

9. Conclusão

A DCNO é um problema cada vez mais preponderante na sociedade atual e com um grande impacto individual, social e económico. Apesar do crescente número de diretrizes que recomendam a prescrição de opióides para doentes que se apresentem com dor de intensidade moderada a forte, a relutância clínica no que concerne aos opióides é ainda um problema considerável, que pode colocar em causa a qualidade de vida dos indivíduos com DCNO.

Existem algumas limitações a referir relativamente à realização desta dissertação. A bibliografia utilizada limitar-se às bases de dados citadas na metodologia. Não foram encontrados estudos com amostras significativas representativas da população médica e suas crenças relativamente à prescrição de opióides. Apesar das limitações identificadas, e de outras que podem ser apontadas, considera-se é possível tirar algumas conclusões.

O estigma centrado nos efeitos secundários dos opióides e a resistência à sua prescrição são perpetuados não só por um receio infundado de adição, mas também por uma insuficiente formação dos médicos a este nível. É urgente o investimento na educação pré e pós graduada no que respeita à dor crónica e o seu tratamento, com especial destaque para a prescrição de opióides. Só assim será possível garantir o adequado acesso ao tratamento e alívio apropriado do sofrimento destes pacientes.

Existe ainda evidência fraca relativamente à eficácia e segurança do uso de opióides a longo prazo. São necessários mais estudos realizados a longo prazo (superior a 3 meses) para que se possa identificar corretamente quais os doentes que são mais suscetíveis de beneficiar do tratamento crónico com opióides.

10. Referências bibliográficas

1. Direção-Geral de Saúde. Circular Normativa n.º 09/DGCG de 14/06/2003. A Dor como 5º sinal vital. Registo sistemático da intensidade da dor.
2. Merskey H, Bogduk N. IASP Task Force on Taxonomy. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definition of Pain Terms. 2nd ed. IASP Press, Seattle, 1994;209-214.
3. Brien TO, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, Mcquay HJ, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. 2017;21:3-19.
4. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, Dias CC, Castro-Lopes JM. Epidemiology of Chronic Pain: A Population-Based Nationwide Study on Its Prevalence, Characteristics and Associated Disability in Portugal. *J Pain*. 2012;13(8):773-83.
5. Tiago L, José R. Dor Crónica não Oncológica: Crenças e Atitudes Referentes à Prescrição de Medicamentos Opióides Fortes nos Cuidados de Saúde Primários. *Dor*. 2010;18(1):29-40.
6. Harle CA, Bauer SE, Hoang HQ, Cook RL, Hurley RW, Fillingim RB. Decision support for chronic pain care: how do primary care physicians decide when to prescribe opioids? a qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2015;1-8.
7. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, Dias CC, Castro-Lopes JM. A population-based study on chronic pain and the use of opioids in Portugal. *Pain* [Internet]. International Association for the Study of Pain; 2013;154(12):2844-52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.08.022>
8. Direção-Geral de Saúde. Circular Informativa n.º 09/DSCS/DPCD/DSQC de 24/03/2008. Utilização dos medicamentos opióides fortes na dor crónica não oncológica.
9. Direção-Geral de Saúde. Orientação n.º 015/2010 de 14/12/2010. Orientações técnicas sobre o controlo da dor crónica na pessoa idosa.
10. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333.
11. Reid KJ, Harker J, Bala MM, Truyers C, Kellen E, Bekkering GE, et al. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2011;27(2):449-62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194394>
12. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology : an update. *Br J Pain*. 2012;6(1):11-6.

13. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain - Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;374(13):1253-63. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1507771>
14. Smith HS. The Metabolism of Opioid Agents and the Clinical Impact of Their Active Metabolites. *Clin J Pain*. 2011;27(9):824-38.
15. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2009;84(7):613-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19567715> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2704133>
16. World Health Organisation. *Cancer Pain Relief*, 2^a ed., Genebra, 1996.
17. Duarte R, Raphael J. The pros and cons of long-term opioid therapy. *J Pain Palliat Care Pharmacother* [Internet]. 2014;28(3):308-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25166775>
18. Direção-Geral de Saúde. Norma n.º 043/2011 de 23/12/2011, atualizada a 28/10/2014. Tratamento Farmacológico da Dor Neuropática no Adulto e Idoso.
19. Häuser W, Bock F, Engeser P, Tölle T, Willweber-Strumpfe A, Petzke F. Clinical practice guideline: Long-term opioid use in non-cancer pain. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2014;111(43):732-40. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4238316&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell M V, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2 - Guidance. *Pain Physician* [Internet]. 2012;15(3 Suppl):S1-65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786448>
21. Kraychete DC, Sakata RK. Uso e rotação de opióides para dor crônica não oncológica. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62(4):558-62.
22. Butler S, Fernandez K, Benoit C, Budman S, Jamison R. Validation of the Revised Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R). *J Pain*. 2008;9(4):360-72.
23. Wu SM, Compton P, Bolus R, Schieffer B, Pham Q, Baria A, et al. The Addiction Behaviors Checklist: Validation of a New Clinician-Based Measure of Inappropriate Opioid Use in Chronic Pain. *J Pain Symptom Manage*. 2006;32(4):342-51.
24. Belgrade MJ, Schamber CD, Lindgren BR. The DIRE Score: Predicting Outcomes of Opioid Prescribing for Chronic Pain. *J Pain*. 2006;7(9):671-81.
25. Adams LL, Gatchel RJ, Robinson RC, Polatin P, Gajraj N, Deschner M, et al. Development of a self-report screening instrument for assessing potential opioid medication misuse in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27(5):440-59.
26. International Narcotics Control Board. *Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes*. 2015. 1-35.

27. Decreto-Lei n.º 35/2013 de 28 de Fevereiro. Portaria n.º 329/2016 Diário da República n.º 242/2016, Série I de 2016-12-20. 2013;Lisboa:2015-6.
28. Despacho n.º 10280/2008 Diário da República n.º 69/2008, Série II de 2008-04-08. 2008;2008.
29. Fanelli G, Tölle T, Andrés J, Häuser W, Allegri M, Montella S, et al. Opioids for chronic non-cancer pain: a critical view from the other side of the pond. *Minerva Anestesiol.* 2016;82(1):97-102.
30. Nicholson B. Primary care considerations of the pharmacokinetics and clinical use of extended-release opioids in treating patients with chronic noncancer pain. *Postgrad Med* [Internet]. 2013;125(1):115-27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23391677>
31. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafo C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010;(1):CD006605. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006605.pub2>
32. Warner EA. Opioids for the treatment of chronic noncancer pain. *Am J Med* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;125(12):1155-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22944349>
33. Brooks A, Kominek C, Pham TC, Fudin J. Exploring the Use of Chronic Opioid Therapy for Chronic Pain: When, How, and for Whom? *Med Clin North Am.* 2016;100(1):81-102.
34. Paterson C, Ledgerwood K. Resisting prescribed opioids: a qualitative study of decision making in patients taking opioids for chronic noncancer pain. *Pain Med.* 2015;1-11.
35. Chen A, Ashburn MA. Cardiac Effects of Opioid Therapy. *Pain Med.* 2015;16(S1):27-31.
36. Regunath H, Cochran K, Cornell K, Shortridge J, Kim D, Akbar S, et al. Is It Painful to Manage Chronic Pain? A Cross-Sectional Study of Physicians In-Training in a University Program. *Mo Med* [Internet]. 2016;113(1):72-8. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=27039496>
37. Davis MP, Mehta Z. Opioids and Chronic Pain: Where Is the Balance? *Curr Oncol Rep* [Internet]. *Current Oncology Reports*; 2016;18(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-016-0558-1>
38. Reinecke H, Weber C, Lange K, Simon M, Stein C, Sorgatz H. Analgesic efficacy of opioids in chronic pain: Recent meta-analyses. *Br J Pharmacol.* 2015;172(2):324-33.
39. Cheatle MD. Prescription Opioid Misuse, Abuse, Morbidity, and Mortality: Balancing Effective Pain Management and Safety. *Pain Med.* 2015;16:S3-8.
40. Blake H, Leighton P, van der Walt G, Ravenscroft A. Prescribing opioid analgesics for chronic non-malignant pain in general practice - a survey of attitudes and practice. *Br J pain* [Internet]. 2015;9(4):225-32. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4616983&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

41. Meireles R, Reis A, Diz R, Freitas AS. Dor Crónica e Utilização de Opióides nos Cuidados Primários. *Dor*. 2016;24:13-8.
42. Esquibel AY, Borkan J. Doctors and patients in pain: Conflict and collaboration in opioid prescription in primary care. *Pain* [Internet]. International Association for the Study of Pain; 2014;155(12):2575-82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.018>
43. Jamison RN, Scanlan E, Matthews ML, Jurcik DC, Ross EL. Attitudes of Primary Care Practitioners in Managing Chronic Pain Patients Prescribed Opioids for Pain: A Prospective Longitudinal Controlled Trial. *Pain Med*. 2015;1-15.
44. Kavukcu E, Akdeniz M, Avci HH, Altuğ M, Öner M. Chronic noncancer pain management in primary care: Family medicine physicians' risk assessment of opioid misuse. *Postgrad Med*. 2015;127(June 2016):22-6.
45. European Pain Federation (EFIC). Advancing the Provision of Pain Education and Learning (APPEAL) Report. 2013.
46. Direção-Geral da Saúde. Plano Estratégico Nacional de Prevenção e controlo da Dor (PENPCDor). 2013.