

Evolução do uso abusivo de derivados de ópio

Evolution of the abuse of opium derivatives

Mariana de Moura Pereira¹, Letycia de Paiva Andrade², Juliana Takitane³

Pereira MM, Andrade LP, Takitane J. Evolução do uso abusivo de derivados de ópio. *Saúde, Ética & Justiça*. 2016;21(1):12-7.

RESUMO: O ópio é uma substância extraída de uma planta pertencente à família das Papaveráceas, conhecidas popularmente como Papoulas. O nome é de origem grega e a nomenclatura varia de acordo a procedência, sendo opiáceos para substâncias naturais e algumas semissintéticas e opioides para as sintéticas. Elas atuam como agonistas dos receptores opioides específicos pré-sinápticos ou pós-sinápticos, localizados geralmente no sistema nervoso central e no sistema periférico. Estima-se que há entre 12 e 21 milhões de usuários de opioides no mundo inteiro e, recentemente, alguns países da Europa e os Estados Unidos atingiram níveis epidemiológicos de consumo. Normalmente os derivados do ópio são usados como droga de recreação ou na forma de medicação para tratamento da dor, podendo causar danos irreparáveis ao indivíduo em caso de consumo excessivo. Sendo assim, deve-se haver supervisão quanto à administração, a dose e a frequência de uso, facilitando o monitoramento e evitando efeitos adversos indesejáveis. O objetivo desse trabalho é apresentar as complicações decorrentes do uso dessas substâncias, tal como, oferecer informações e estabelecer parâmetros de consumo no Brasil e em outros países. Por ser um tema de preocupação para a saúde pública, é necessário estimular a realização de pesquisas clínicas e epidemiológicas.

DESCRITORES: Analgésicos Opioides; Transtornos Relacionados ao Uso de Opioides; Antagonistas de Entorpecentes.

¹. Aluna de aprimoramento do Departamento de Medicina Legal, Ética Médica e Medicina Social e do Trabalho da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Bacharel e Licenciada em Ciências Biológicas.

². Aluna de aprimoramento do Departamento de Medicina Legal, Ética Médica e Medicina Social e do Trabalho da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Bacharel em Biomedicina.

³. Aluna de doutorado do Departamento de Medicina Legal, Ética Médica e Medicina Social e do Trabalho da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Bacharel em Ciências Biológicas - Modalidade Médica e Mestre em Ciências (Fisiopatologia Experimental).

Endereço para correspondência: ma_mpereira@hotmail.com, julianatakitane@gmail.com, letyciaandrade@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O ópio é uma substância extraída por meio de cortes na cápsula de *Papaver somniferum*, que é uma planta pertencente à família das Papaveráceas, composta por aproximadamente 44 gêneros e 760 espécies e conhecidas popularmente como Papoulas¹. O suco leitoso extraído da planta ainda verde, quando seco, origina o pó de ópio, que possui cor marrom e pode ser dissolvido na boca ou consumido na forma de chá².

O conhecimento do ópio tem origem antiga e a primeira descrição do cultivo da papoula foi feita pelos Sumérios em um ideograma onde era denominada “planta da alegria”, datado de cerca de cinco mil anos atrás. Além disso, há indícios da presença dessa substância em registros da história Egípcia, Grega, e até mesmo na bíblia, sempre fazendo alusão aos seus efeitos soníferos e hipnóticos. Foi a partir dos romanos, no entanto, que a propriedade analgésica do ópio passou a ser reconhecida, tendo o simbolismo de sono e morte para aquela civilização. Os árabes o utilizavam misturado à cicuta, mandrágora e hioscina, como anestésico inalatório para procedimentos cirúrgicos e, mais tarde, dominaram o comércio no Oceano Índico e introduziram o ópio na Índia e na China. Na América, soldados do exército dos Estados Unidos incentivavam o uso para tratamento de dores durante o período da Guerra da Independência^{3,4}.

O nome ópio é de origem grega e seus derivados sofreram diversas mudanças de nomenclatura ao longo dos anos, de acordo com os novos avanços na pesquisa científica. Essas substâncias, já foram denominadas como narcóticos, hipnoanalgésicos e narcoanalgésicos, termos que incluíam outras drogas que também causavam sono. Outras nomenclaturas utilizadas, tais como opiáceos para substâncias naturais e algumas semissintéticas e opioides para as sintéticas, referem-se a substâncias que têm origens e estruturas químicas diferentes, porém ações e efeitos clínicos semelhantes^{3,5}.

Consideram-se naturais, as substâncias extraídas do ópio, diretamente do cálice da papoula. Como exemplos, citam-se a morfina, a codeína e a tebaína. As semissintéticas resultam de uma modificação parcial da substância original, sendo a heroína (diacetilmorfina) a primeira descrita na literatura médica, seguida de oxicodona, hidroxidona, oximorfona e hidroximorfona. Por fim, substâncias sintéticas são fabricadas em laboratório a partir da replicação da estrutura química dos opiáceos, sendo as mais conhecidas a metadona, a meperidina, a petidina, o fentanil e a levo-a-acetilmadol (LAAM)⁵.

Essas substâncias atuam como agonistas dos receptores opioides específicos pré-sinápticos ou pós-sinápticos, localizados geralmente no sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal) e também no sistema periférico. São usados para o tratamento de dor

aguda pós-operatória e também para indivíduos com grandes queimaduras, com dores crônicas ou agudas e politraumatizados. Na psiquiatria o uso é restrito, indicado no tratamento de dependentes químicos, tanto na terapia de manutenção quanto na desintoxicação⁵.

Estima-se que há entre 12 a 21 milhões de usuários de opioides no mundo inteiro, sendo que três quartos deles usam heroína⁵. A Europa e a Ásia são os principais mercados de consumo de ópio proveniente do Afeganistão, o maior produtor mundial da planta. No Brasil, o consumo se dá principalmente na forma de analgésicos para tratamentos de dor e, de acordo com as diretrizes de saúde publicadas pela associação médica, foram liberados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1986⁶ para o tratamento de dor crônica em pacientes oncológicos, sendo ela dividida em três graus: dor leve, dor leve a moderada e dor moderada a forte. Dores do grau um, consideradas leves, podem ser tratadas com analgésicos comuns, sendo os opiáceos aplicáveis apenas nos graus dois e três, variando de acordo com a necessidade dos pacientes. Os mais comuns são codeína e tramadol para o grau dois, e morfina, metadona, oxicodona, hidromorfona, fentanil transdérmico e buprenorfina transdérmica para o grau três².

Após o surgimento da escada analgésica, houve expansão para sua utilização nas dores crônicas não-oncológicas nos últimos 10 anos e, então, foi criado o quarto grau, para aqueles pacientes que não respondem à terapia medicamentosa ou que não toleram seus efeitos colaterais, que é o tratamento intervencionista da dor. As evidências da eficácia dos opioides em dores não-oncológicas têm crescido bastante em muitas doenças. Entretanto, constatou-se também que entre 18% e 41% dos pacientes que recebem derivados de opioides nestes casos evoluem para o abuso da substância⁵. A OMS ressalta que, em dados levantados em novembro de 2014⁶, cerca de 70 milhões de pessoas morrem anualmente por overdose de substâncias opiáceas, como a morfina, heroína ou analgésicos como a oxicodona, usadas para o tratamento de dores crônicas. Só nos Estados Unidos, estimou-se que 16.651 pessoas morreram em 2010 devido à prescrição de remédios à base de ópio. Ainda de acordo com a OMS, apenas 10% das pessoas que sofrem de dependência de opiáceos recebem tratamento adequado, sendo que a maioria acaba buscando substâncias cultivadas de maneira ilícita ou heroína manufaturada^{5,6}.

Apesar do consumo de derivados do ópio ser um sério problema de saúde pública mundial, ainda há poucos relatos sobre o seu uso no Brasil.

Em países europeus e principalmente nos Estados Unidos, os estudos acerca do tema têm aumentado devido à epidemia recente, que acarretou a morte de artistas famosos como Prince (2016), Philip Seymour Hoffmann (2014), Cory Monteith (2013) e Heath Ledger (2008).

Autores como Bicca *et al.*⁵, Degenhardt et al.⁷, Højsted⁸ e Rudd et al.⁹, em sua revisão bibliográfica, reúnem uma grande quantidade de dados e evidências importantes que esboçam a gravidade da situação atual. Outros órgãos governamentais como a OMS⁶, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)¹⁰ e associações médicas americanas, como as citadas por Højsted⁸, *American Academy of Pain Medicine* (AAPM) e *American Pain Society* (APS), além da *American Society of Addiction Medicine* (ASAM)¹¹, também fizeram estudos e levantaram dados sobre o tema.

OBJETIVO

Fornecer informações a respeito do uso medicinal ou abusivo de derivados do ópio no Brasil estabelecendo relações com dados de outros países onde há grande consumo, pontuando suas consequências para o indivíduo.

METODOLOGIA

Este estudo foi desenvolvido com caráter exploratório, através de pesquisa bibliográfica, sendo baseado em material já elaborado.

Foram utilizados como fonte de pesquisa os artigos científicos e os sites governamentais, que abordavam a temática proposta do trabalho, em idioma inglês e português, publicados entre 1995 e 2015.

Para obtenção deste material, foram acessadas bases de dados como: SciELO, PUBMED, LILACS e sites governamentais, como: CDC, Secretaria da Saúde Brasileira, OMS e Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Partindo-se dos seguintes descritores: analgésicos opioides (Analgesics, Opioid), transtornos relacionados ao uso de opioides (Opioid – Related Disorders), analgésicos (Analgesics) e antagonistas de entorpecentes (Narcotic Antagonists), foram encontrados artigos nacionais e internacionais, que estão disponíveis de forma online e com o texto completo.

Para selecionar essas fontes, se considerou como critério de inclusão as referências bibliográficas que descrevessem o uso de opioides e opiáceos e foram excluídas aquelas que não apresentavam a temática necessária ou não estavam dentro da faixa cronológica adotada.

Após a coleta dos dados, foi realizada uma leitura de caráter exploratório para consultar e detectar o material de interesse. Posteriormente, houve uma leitura seletiva, destacando as partes de maior relevância visando registrar as informações específicas consideradas necessárias. Então, realizou-se uma leitura final, para organizar e sumarizar o conteúdo que seria utilizado, baseando-se na obtenção de respostas ao problema da pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo Højsted⁸, opioides provaram ser eficazes quando utilizados no tratamento de dores agudas, dores em pacientes com câncer e durante os últimos 25 anos, também passaram a ser largamente utilizados no combate às dores crônicas não-malignas. Nos EUA, o consumo de quatro substâncias apresentou aumento significativo entre os anos de 1997-2002, sendo estas drogas oxicodona (403%), morfina (73%), hidromorfona (96%) e fentanil (226%)⁵. Sabe-se que o abuso deste tipo de medicamento causa dependência e pode levar à morte. Recentemente, o óbito do cantor e intérprete Prince, causado pela utilização indevida de fentanil, chamou a atenção dos meios de comunicação para o aumento no número de casos de consumo, dependência e overdose por analgésicos opioides no país¹².

O órgão governamental Norte Americano, CDC, declarou que o país se encontra em meio a uma epidemia de mortes por overdose de drogas, registrando seu maior índice no ano de 2014^{9,10}. Desde 1999, o número praticamente quadruplicou, sendo que mais de seis a cada dez casos são relacionados ao uso de opioides, atingindo em média 78 mortes por dia⁵.

A exposição prolongada a essas substâncias faz com que o indivíduo fique habituado aos seus efeitos devido à ação induzida por elas em seu cérebro e comportamento. O grau de dependência é variável de acordo com o tipo de droga, a dosagem e a via administrada, o tempo de uso e a velocidade de biotransformação e excreção dessa substância. Além disso, de acordo com as diretrizes sobre abuso e dependência de opioides divulgadas em 2012⁵, o grupo com maior risco de adquirir dependência inclui usuários de heroína, pacientes que a utilizam no tratamento de dores crônicas e os profissionais da área da saúde.

Levando em consideração esses fatores, a APS apud Højsted⁸, divulgou as definições relacionadas ao uso de opioides para o tratamento da dor, diferenciando os tipos de usuário em viciados, dependentes e tolerantes. Seguem os conceitos:

Vício é uma doença primária, crônica e neurobiológica, que tem seu desenvolvimento e manifestação influenciados por fatores genéticos, ambientais e psicossociais. É caracterizada por um ou mais dos seguintes comportamentos: Uso contínuo ou compulsivo da droga, apesar de suas consequências danosas, forte desejo pelo consumo e descontrole sobre o uso da substância. Dependência física é um estado de adaptação manifestado pela síndrome de abstinência de uma específica classe de drogas e que pode ser provocado pela rápida redução da dosagem consumida, pela variação da via de administração, pela interrupção abrupta do uso, diminuição da concentração da droga no sangue e/ou administrar uma substância antagonista, desencadeando sinais físicos e psicológicos, causados

pelo aumento da transmissão de dopamina nos gânglios da base.

E por fim:

A tolerância é um estado de adaptação no qual a exposição prolongada e repetida à substância induz mudanças que resultam na diminuição de um ou mais efeitos da droga com o passar do tempo, levando o indivíduo a aumentar a quantidade de doses administradas.

Este mecanismo não foi totalmente esclarecido, porém sabe-se do envolvimento de vários sistemas de neurotransmissores e das mudanças nos níveis de receptores, causando o processo de *down regulation*¹⁴.

A exposição prolongada a essas substâncias faz com que o indivíduo fique habituado aos seus efeitos devido à ação induzida por elas em seu cérebro e comportamento. O grau de dependência é variável de acordo com o tipo de droga, a dose administrada, o tempo de uso e a velocidade de biotransformação e excreção dessa substância. Além disso, de acordo com as diretrizes sobre abuso e dependência de opioides divulgadas em 2012⁵, o grupo com maior risco de adquirir dependência inclui usuários de heroína, pacientes que a utilizam no tratamento de dores crônicas e os profissionais da área da saúde.

Ainda, de acordo com a OMS⁶, o vício ou dependência química é um estado caracterizado pelo uso descontrolado de uma ou mais substâncias químicas psicoativas com repercussões negativas em uma ou mais áreas da vida do indivíduo. É um estado psíquico e físico que sempre inclui uma compulsão de modo contínuo ou periódico, podendo causar várias doenças crônicas com sérios distúrbios de comportamento. Também é considerado resultado de fatores biológicos, genéticos, psicossociais, ambientais e culturais, podendo ser classificado atualmente como uma epidemia social, que atinge a todas as classes, da mais baixa até a mais elevada. A Classificação Internacional de Doenças (CID-10) define-a como um transtorno mental e de comportamento decorrente do uso de substâncias psicoativas⁸.

Em muitos países desenvolvidos, estudos indicam que os usuários dependentes consomem a droga com uma frequência quase sempre diária, apesar dos riscos que correm⁹. O problema é de cunho social e também de saúde pública, já que essas pessoas estão sujeitas a situações como a prisão por porte de entorpecentes, contaminação por vírus e doenças transmissíveis por agulhas (no caso de drogas injetáveis) e o alto risco de overdose, que quando não é fatal, requer recursos para reanimação. Na Europa e nos EUA, dados indicam que pessoas que procuram tratamento ou chegam à atenção do sistema legal, podem continuar usando as drogas por décadas, passando por períodos de abstinência, tratamento medicamentoso e até mesmo reclusão^{9,15}. No ano após a

conclusão de uma das etapas do tratamento, maioria dos usuários pode ter recaídas e alguns estudos indicam que dependentes de heroína podem retomar o uso diário em 40-60% do tempo nos vinte anos seguintes⁷.

Durante períodos de abstinência, alguns sintomas característicos são observados, tais como hiperalgesia, fotofobia, diarreia, taquicardia, elevação da pressão arterial, dores nas juntas e músculos, câimbras gastrointestinais, ansiedade e humor deprimido. O início da crise depende do período de meia vida da droga consumida. Além disso, deve-se atentar aos sinais que indicam intoxicação aguda, sendo eles sedação, bradipnéia, hipotensão, taquicardia e miose. Indivíduos com esse quadro clínico devem receber os cuidados necessários para evitar uma possível overdose, quando ocorre o agravamento dos sintomas apresentados, levando à inconsciência, miose pronunciada, bradicardia acentuada, depressão respiratória, convulsões, coma e morte¹⁵.

Nos casos de intoxicação, o tratamento de manutenção consiste no uso a longo prazo de agonistas de opioides. Em 1960, a metadona, por sua eficácia, segurança e custo-efetividade, começou a ser utilizada em todo o mundo, e segue até hoje sendo considerada medicação de escolha de primeira linha⁹. Em 2002 o uso da buprenorfina foi aprovado, apresentando resultados similares aos da metadona, porém com a desvantagem do custo elevado, mas a vantagem de poder ser prescrito por um clínico geral, ao contrário da metadona⁵. Uma alternativa surgiu em 1993, quando a LAAM foi autorizada para o uso em tratamento de dependentes de opioides pela Food and drug administration (FDA)⁵. É um analgésico de longa duração, que demonstrou superioridade na adesão ao tratamento, por proporcionar menores crises de abstinência, além de poder ser administrado em menor frequência em comparação à metadona, que tem uso diário⁵. Para o tratamento do início de uma overdose, a naloxona, agonista de opioide, deve ser administrada imediatamente via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. Se comparada aos derivados do ópio, ela tem um período curto de meia-vida, portanto ainda há risco de ocorrência do efeito rebote da intoxicação. Por esta razão é recomendado ao paciente a permanência no hospital durante um período de observação, mesmo após o desaparecimento dos sintomas¹⁶.

No Brasil não há muitos registros de intoxicação e overdose, pois o consumo de substâncias derivadas do ópio é baixo. Em 1998, a Portaria 344 da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da saúde¹⁷, criou uma lei que regulamenta o uso médico de entorpecentes. O ópio e seus derivados foram classificados pela Secretaria de Vigilância em Saúde como pertencentes à lista A1, onde a venda de medicamentos em farmácias populares só ocorre sob prescrição médica com retenção da receita, quando acima de 50 mg. Além disso, é

proibida a manipulação e comercialização de todos os medicamentos dessa categoria nas formas líquidas ou em xaropes para uso pediátrico¹⁸.

De acordo com uma publicação do grupo *Pain & Policy Studies da University of Wisconsin*¹⁹, o Brasil consome quase 25 vezes menos derivados de opióides anualmente, por indivíduo, do que é recomendado. Isso interfere diretamente em tratamentos de dor oncológica ou crônica, fazendo com que alguns pacientes sofram de maneira desnecessária. A morfina, por exemplo, é um dos poucos medicamentos que abrandam a dor e o sofrimento provocados pelo câncer e pela AIDS, mas é pouco receitada por profissionais da saúde, devido à preocupação com as consequências do uso abusivo⁴. É sabido, que os centros de referência em oncologia do Sistema Único de Saúde (SUS) são os únicos que fornecem esses medicamentos à base de ópio e a OMS já alertou o Brasil, mais de uma vez, pelo baixo consumo desses medicamentos para o tratamento de doenças que causam dores intensas. Um estudo realizado em 2005⁴, em 108 cidades brasileiras de maior população, estimou que cerca de 670.000 pessoas, apenas 1,3% da população do país, consome analgésicos opiáceos, sendo os principais Meperidina®, Dolantina®, Demerol®, Algafan®, Tylex® e a morfina.

O *World Drug Report 2016*²⁰, fornecido pela *United Nations Office on Drugs and Crimes (UNODC)* indica que produção mundial de ópio sofreu queda de 38% no ano de 2015, atingindo o mesmo patamar do final dos anos 90. Isso se deve principalmente às colheitas ruins no território sul do Afeganistão que, apesar disso, permanece como responsável por quase dois terços da área global sob cultivo ilícito da papoula do ópio. Ainda de acordo com a UNODC, porém, é improvável que o impacto no mercado mundial de

heroína seja significativo, devido à grande produção dos anos anteriores. É necessário que o declínio permaneça por um longo período de tempo para que, enfim, os efeitos sejam sentidos. Até lá, os opiáceos continuarão afetando cerca de 17 milhões de usuários, de acordo com dados do ano 2014²⁰.

Enfim, há enorme contraste entre países desenvolvidos e os subdesenvolvidos, e segundo a OMS, em 2003 seis países desenvolvidos consumiram 79% da morfina utilizada no mundo inteiro, enquanto apenas 6% foi destinado aos países em desenvolvimento²¹, o que pode ser resultado de divergências políticas, econômicas e socioculturais.

CONCLUSÃO

O consumo abusivo de derivados do ópio para o tratamento da dor e como droga de recreação continua evoluindo gradativamente, atingindo níveis epidemiológicos em alguns países da Europa e nos Estados Unidos. A mudança de leis e as diretrizes criadas, não conseguiram combater este avanço até o momento.

No Brasil, o uso dessas substâncias não é tão comum quanto em outros países, pois além de não ser de fácil acesso, ainda é controlada pelas autoridades de saúde quando usada para controle e tratamento da dor.

Sua utilização pode causar danos irreparáveis ao indivíduo, sendo assim, deve-se haver supervisão quanto à droga administrada, a dose e a frequência de uso, facilitando o monitoramento e evitando efeitos adversos indesejáveis.

É necessário estimular as pesquisas clínicas e epidemiológicas em torno do tema, baseando-se em evidências.

Pereira MM, Andrade LP, Takitane J. Evolution of the abuse of opium derivatives. *Saúde, Ética & Justiça*. 2016;21(1):12-7.

ABSTRACT: Opium is a substance extracted from a plant that belongs to the Papaveraceae family, known popularly as poppy. The name has Greek origin and its nomenclature varies according to provenance, being opiates for natural and some semi-synthetic substances and opioids for synthetic. They act as agonists of specific presynaptic or postsynaptic opioid receptors, located generally in the central nervous system and peripheral system. It is estimated that there are between 12 and 21 million opioid users worldwide and recently some European countries and the United States reached epidemiological levels of consumption. Usually opium derivatives are used as a drug of recreation or as medication for treatment of pain and may cause irreparable damage when used in excess. Thus, the administration, the dose and its frequency should be watched carefully, avoiding undesirable side effects. The aim of this paper is to present the complications arising from the use of these substances, as well as providing information and establish consumption parameters in Brazil and other countries. As it is a topic of concern for public health, it is necessary to encourage further clinical and epidemiological research.

KEY WORDS: Analgesics; Opioid; Opioid - Related Disorders; Narcotic Antagonists.

REFERÊNCIAS

1. The editors of Encyclopædia Britannica. Papaveraceae [Internet]. Londres: Encyclopædia Britannica; 2015 [Updated 2015 jan 5; cited 2016 May 2]. Available from: <http://global.britannica.com/plant/Papaveraceae>
2. Sanches LR. Avaliação da redistribuição *postmortem* de opiáceos através de determinação em humor vítreo e sangue cardíaco e periférico humanos [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo; 2011.
3. Duarte DF. Uma breve história do ópio e dos opióides. *Rev Bras Anesthesiol.* 2005;55(1):135-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942005000100015>
4. Minas Gerais. Governo. Observatório Mineiro de Informações sobre Drogas (OMID). Ópio e morfina [Homepage na Internet]. Belo Horizonte; 2008. [Acesso 2 mai 2016]. Disponível em: <http://www.omid.mg.gov.br/index.php/opio-e-morfina>
5. Associação Brasileira de Psiquiatria, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial, Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. Abuso e dependência dos opióides e opiáceos [Internet]. São Paulo: Projeto Diretrizes – Associação médica Brasileira; 2012 [Atualizada em 2012 out 31; [acesso 2 maio 2016] Disponível em: http://www.sbmfc.org.br/media/file/diretrizes/03abuso_e_dependencia_de_opioides.pdf
6. World Health Organization. Information sheet on opioid overdose [Homepage on the Internet]. New York; 2014 [Cited 2016 Jun 8]. Available from: http://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/en/
7. Degenhardt L, Bucello C, Mathers B, Briegleb C, Ali H, Hickman M, et al.. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies add. *Addiction.* 2011;106(1):32-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03140.x>
8. Højsted J, Sjøgren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur J Pain.* 2007;11(5):490-518. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2006.08.004>
9. Rudd RA, Aleshire N, Zibbell JE, Gladden M. Increases in drug and opioid overdose deaths – United States , 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;64(50):1378-82. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6450a3.htm?s_cid=mm6450a3_w
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Drug overdose deaths in the United States hit record numbers in 2014 [Homepage on the Internet]. Atlanta: CDC; 2016. [cited 2016 Jun 8]. Available from: <http://www.cdc.gov/drugoverdose/epidemic/index.html>
11. American Society of Addiction Medicine (ASAM). Definitions related to the use of opioids for the treatment of pain: consensus statement of the American Academy of Pain Medicine, the American Pain Society, and the American Society of Addiction Medicine [Internet]. Washington; 2001. [cited 2016 Jun 8]. Available from: <http://www.asam.org/docs/default-source/public-policy-statements/1opioid-definitions-consensus-2-011.pdf?sfvrsn=0%2F>
12. Ellis R, Sidner S. Prince died of accidental overdose of opioid fentanyl, medical examiner says [Homepage on the Internet]. Atlanta: CNN; 2016 [cited 2016 Jun 6]. Available from: <http://edition.cnn.com/2016/06/02/health/prince-death-opioid-overdose/index.html>
13. Davi AM, Teixeira L, Paurosi NB, Rodrigues TC. Opióides no tratamento da dor crônica: mecanismos de dependência e o papel do glutamato no desenvolvimento da tolerância [Homepage na Internet]. Dourados: Neurociências em debate; 2012 [acesso 4 jun. 2016]. Disponível em: <http://cienciasecognicao.org/neuroemdebate/?p=446>
14. Hernández-Delgado GP, Cruz SL. Mecanismos de tolerancia analgésica a los opioides. *Salud Mental.* 2005;28(3):22-9. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/salmen/sam-2005/sam053c.pdf>
15. Ellenhorn M J. Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
16. Preto LR. A overdose opiácea. *Revista Sinais Vitais.* 2003;50:40-2. Disponível em: https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/2839/1/Sinais_Vitais_40-42.pdf
17. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº344, de 12 de maio de 1998 – Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial [Internet]. Brasília; 1998 [Acesso 3 jun. 2016]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/Portaria_344_98.pdf
18. Sampaio W. Controle da dor: Um direito. In: Simpósio de Cuidados Paliativos para os Hospitais Federais do Rio de Janeiro - Cuidados paliativos: construindo uma rede; 2012; Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho; 2012.
19. Pain & Policy Studies Group. Opioid Consumption Data [Homepage on the Internet]. Madison: University of Wisconsin-Madison; 2010 [Cited 2016 June 5]. Available from: <http://www.painpolicy.wisc.edu/opioid-consumption-data>
20. Opiates. In: United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World drug report 2016 [Internet]. Vienna; 2016 [Cited 2016 May 3]. Available from: http://www.unodc.org/doc/wdr2016/WDR_2016_Chapter_1_Opiates.pdf
21. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Dor e burocracia. *Rede Câncer.* 2014;25:14-7. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/52fe0d8043ea33cc8b8bffd6f5915ec/05_RC25_assistencia.pdf?MOD=AJPERES

Recebido para publicação: 09/06/2016

Aceito para publicação: 29/06/2016