



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Tendências no consumo hospitalar de analgésicos após a implantação de plano de melhoria do controle da dor



Beatriz Monje ^{a,b,*}, Álvaro Giménez-Manzorro ^{a,b}, Cristina Ortega-Navarro ^{a,b}, Ana Herranz-Alonso ^{a,b} e María Sanjurjo-Sáez ^{a,b}

^a Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Pharmacy Department, Madrid, Espanha

^b Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Espanha

Recebido em 5 de julho de 2018; aceito em 17 de novembro de 2018

Disponível na Internet em 30 de março de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Analgésico;
Consumo;
Dor;
Ópioide

Resumo

Justificativa: A Comissão para o Manejo da Dor estabeleceu um plano de melhoria no controle da dor em 2012.

Objetivo: Avaliar as tendências do consumo de analgésicos em um hospital de ensino terciário e o impacto econômico associado.

Métodos: Estudo descritivo, retrospectivo, feito entre 2011 e 2015. A análise incluiu: produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos não esteroides, analgésicos opioides e outros analgésicos e antipiréticos. Os dados foram convertidos em DDD/100 leitos-dia para analisar as tendências de consumo. Principal medida do desfecho: avaliação do consumo de analgésicos após o estabelecimento de um plano de melhoria no controle da dor.

Resultados: O consumo total de produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos não esteroides diminuiu em 24,8 DDD/100 leitos-dia (–28,3%), representando a maior parte da redução total do consumo de analgésicos (–13%) e o custo total (–44,3%). O consumo global de opioides aumentou acentuadamente de 22,3 DDD/100 leitos-dia em 2011 para 26,5 DDD/100 leitos-dia em 2015 (+18,9%). Em 2011, o opioide mais consumido foi a morfina (8,6 DDD/100 leitos-dia). No entanto, houve uma tendência crescente no consumo de fentanil (de 8,1 para 12,1 DDD/100 leitos-dia em 2015), o que resultou na substituição de morfina por fentanil como o opioide mais consumido em 2015 (12,1 DDD/100 leitos-dia). Em 2015, o grupo dos outros analgésicos e antipiréticos representou 46,2% do consumo total de analgésicos. Acetaminofeno foi o analgésico mais consumido (53,2 DDD/100 leitos-dia em 2015) e teve o maior custo total, representou 55,4% do custo total em 2015.

* Autor para correspondência.

E-mail: beatriz.monje@salud.madrid.org (B. Monje).

KEYWORDS

Analgesic;
Consumption;
Pain;
Opioid

Conclusão: O consumo de opioides mostrou uma tendência crescente durante o período de cinco anos, fentanil substituiu morfina como o opioide mais usado. Em geral, o uso diminuído de analgésicos foi devido à tendência decrescente do consumo de produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos não esteroides.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Trends in hospital consumption of analgesics after the implementation of a pain performance improvement plan

Abstract

Background: Pain management committee established a pain performance improvement plan in 2012.

Objective: The aim of the study was to assess the trends in analgesic consumption in a tertiary teaching hospital and the associated economic impact.

Methods: A descriptive, retrospective study was conducted between 2011 and 2015. The analysis included: anti-inflammatory and antirheumatic products non-steroids, opioid analgesics and other analgesics and antipyretics. Data are converted into DDD/100 bed-days to analyze consumption trends. Main outcome measure: assessment of the analgesic consumption after the implementation of a pain performance improvement plan.

Results: Overall, non-steroidal anti-inflammatory and antirheumatic products consumption decreased in 24.8 DDD/100 bed-days (−28.3%), accounting for most of the total analgesic consumption decrease (−13%) and total cost (−44.3%). Opioid consumption increased markedly from 22.3 DDD/100 bed-days in 2011 to 26.5 DDD/100 bed-days in 2015 (+18.9%). In 2011, the most consumed opioid was morphine (8.6 DDD/100 bed-days). However, there was an increasing trend in fentanyl consumption (from 8.1 to 12.1 DDD/100 bed-days in 2015), which resulted in fentanyl replacing morphine from the most consumed opioid in 2015 (12.1 DDD/100 bed-days). In 2015, the group of other analgesics and antipyretics represented 46.2% of the total analgesic consumption. Acetaminophen was the most commonly consumed analgesic drug (53.2 DDD/100 bed-days in 2015) and had the highest total cost, it represented 55.4% of the overall cost in 2015.

Conclusion: Opioid consumption showed an increasing trend during the 5 year period, with fentanyl replacing morphine as the most used opioid. In general, analgesics diminished use was due to the decreasing trend of consumption of non-steroidal anti-inflammatory and antirheumatic products.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain* – IASP) define a dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial ou descrita em termos de tais danos”.¹ O tratamento da dor é uma das questões mais importantes na assistência à saúde em geral.² Apesar da disponibilidade de analgésicos opioides e não opioides e de diretrizes para o controle da dor, muitas vezes a dor permanece inadequadamente tratada na prática clínica.^{3,4} O subtratamento da dor está associado ao aumento da incapacidade e do sofrimento e aos custos pessoais e financeiros.⁵ Além disso, a satisfação do paciente com o tratamento está fortemente relacionada às suas experiências com a dor durante a internação.⁶

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera o aumento no consumo de opioides um indicador de qualidade da assistência médica no progresso do alívio da dor, especialmente para a dor oncológica.⁷ Os opioides orais são medicamentos importantes para o tratamento da dor, de moderada a grave, e alguns deles são considerados essenciais pela OMS.⁸

A avaliação da dor é um dos passos mais importantes para proporcionar um bom controle da dor. Há várias ferramentas que fornecem uma classificação da intensidade da dor, tais como a Escala Visual Analógica (*Visual Analogue Scale* – VAS) e a Escala de Classificação Numérica (*Numeric Rating Scale* – NRS). A avaliação e o manejo da dor são complexos e exigem uma série de procedimentos e protocolos para apoiá-los.² Além disso, o manejo adequado da dor requer uma abordagem interdisciplinar, inclusive médicos, enfermeiros, assistentes sociais e farmacêuticos.^{9,10}

Em 2012, um Comitê de Controle da Dor foi criado em nosso hospital. Durante os últimos cinco anos, esse comitê trabalhou no desenvolvimento de protocolos analgésicos padrão, sessões de educação sobre a dor e auditorias para monitorar a qualidade do tratamento da dor dentro da instituição. Para estabelecer e manter um plano de melhoria do controle da dor foi necessário analisar o uso de analgésicos na prática clínica.

Objetivo

Avaliar as tendências no consumo de analgésicos opioides e não opioides em um hospital de ensino terciário e o impacto econômico associado.

Aprovação ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica do Hospital Geral Universitario Gregorio Marañón e pelo Comitê de Controle da Dor.

Métodos

O desenho do estudo foi observacional retrospectivo. O consumo de analgésicos foi analisado entre 2011 e 2015, antes e após a implantação de um plano de melhoria do controle da dor no Hospital Geral Universitario Gregorio Marañón.

Os dados do consumo de medicamentos foram obtidos retrospectivamente do sistema de informação farmacêutica FarhosGestión® anualmente. As unidades dispensadas de cada apresentação dos medicamentos foram convertidas em Doses Diárias Definidas (DDD) do ingrediente ativo. A DDD representa a dose média diária de manutenção presumida de um medicamento usado para sua principal indicação em adultos (Centro Colaborador da OMS para a Metodologia Estatística de Medicamentos)¹¹ e é expressa em quantidade de ingrediente ativo em miligramas, sobre o princípio básico de apenas uma DDD por via de administração dentro de um código Anatômico Terapêutico Químico (*Anatomical Therapeutic Chemical* – ATC). As DDDs de cada medicamento específico foram obtidas do site da OMS.¹¹

Calculou-se DDD/100 leitos-dia a partir das unidades dispensadas com a seguinte fórmula:

$$\begin{aligned} & \text{DDD/100 leitos leitos} - \text{dia} \\ &= (\text{número de unidades prescritas} \\ & \times \text{quantidade em mg por unidade} \times 100) / \\ & (\text{DDD} \times \text{número de leitos} - \text{dia}) \end{aligned}$$

O número de internações por dia correspondente a todos os anos do estudo foi obtido no Sistema de Informações do Hospital. Os pacientes pediátricos internados foram excluídos do estudo.

A análise incluiu o seguinte grupo de medicamentos de acordo com o sistema de classificação ATC/DDD:¹¹

1. Anti-inflamatórios e antirreumáticos não esteroides (AINEs) (M01A): aceclofenaco, celecoxibe, dexibuprofeno, dexcetoprofeno, diclofenaco, etoricoxibe,

ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ceterolaco, meloxicam, nabumetona, naproxeno e piroxicam.

2. Analgésicos opioides (N02A): buprenorfina, fentanil, morfina, oxicodona, petidina, tramadol e tapentadol.
3. Outros analgésicos e antipiréticos (N02B): ácido acetilsalicílico, metamizol (dipirona), acetaminofeno e clonixinato de lisina.

Os dados foram expressos em DDD/100 leitos-dia para o grupo ATC e para cada ingrediente ativo incluído.

Os custos com medicamentos foram calculados anualmente com base nos preços oficiais, aplicaram-se os descontos de acordo com o Decreto de Sustentabilidade da Espanha¹² e outros descontos negociados com os fornecedores e adicionaram-se 4% de Imposto sobre o Valor Agregado (IVA). Os custos com medicamentos são apresentados em euros (€) e porcentagem do custo total para cada grupo ATC.

Resultados

De 2011 a 2015, o consumo total de analgésicos diminuiu em nosso hospital de 188,1 DDD/100 leitos-dia para 166,2 DDD/100 leitos-dia (13%). O consumo global de opioides (N02A) aumentou de 22,3 DDD/100 leitos-dia em 2011 para 26,5 DDD/100 leitos-dia em 2015 (+ 18,9%). Em 2015, o consumo de opioides representou 16,0% do consumo total de analgésicos. Durante o período do estudo, a redução no consumo total de AINEs (M01A) foi de 24,8 DDD/100 leitos-dia (de 87,7 DDD/100 leitos-dia para 62,9 DDD/100 leitos-dia em 2015). A informação sobre o consumo de analgésicos e a tendência de consumo durante os anos de 2011 a 2015 são mostradas na [tabela 1](#) e [fig. 1](#).

Em 2011, a morfina foi o opioide mais consumido (8,6 DDD/100 leitos-dia). Durante o período do estudo, o consumo de morfina mostrou algumas flutuações, com uma diminuição geral (-3,5%). No entanto, houve uma tendência crescente no consumo de fentanil (de 8,1 a 12,1 DDD/100 leitos-dia em 2015), o que resultou na substituição da morfina pelo fentanil como o opioide mais consumido em 2015. O tramadol (3,0 DDD/100 leitos-dia) foi o terceiro opioide mais consumido em 2015. Fentanil, morfina e tramadol representaram 88,3% do consumo total de opioides em 2015. É importante notar que o uso de tapentadol começou em 2013 e o aumento de seu consumo foi alto em três anos (0,1 DDD/100 leitos-dia em 2015). O consumo de oxicodona, petidina e buprenorfina permaneceu estável durante o período do estudo. A [fig. 2](#) mostra a tendência de consumo de cada analgésico opioide de 2011 a 2015.

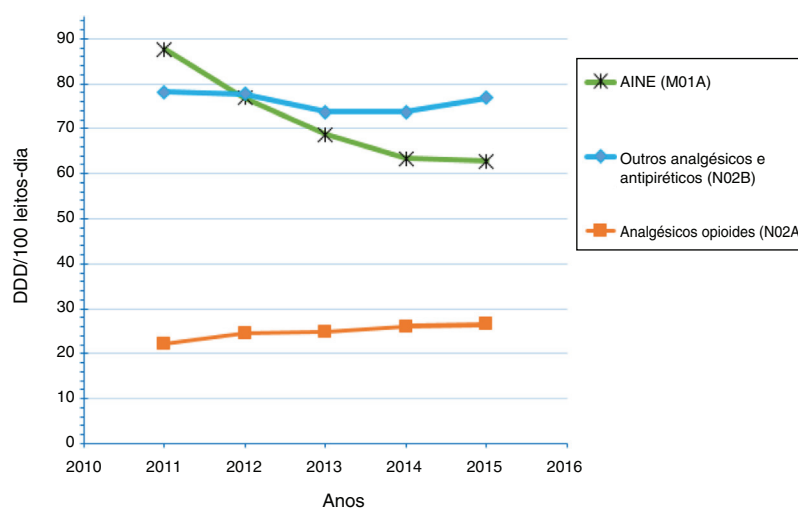
No que se refere aos AINEs, uma tendência decrescente foi observada no consumo de dexcetoprofeno (-16,8%), ibuprofeno (-34,9%), naproxeno (-34,4%) e diclofenaco (-46,1%). Em 2015, esses quatro medicamentos representaram 99,1% do consumo total de AINEs em nosso hospital. O consumo dos outros medicamentos (ceterolaco, aceclofenaco, indometacina, nabumetona, meloxicam, etoricoxibe e celecoxibe) foi de 0,4 DDD/100 leitos-dia (0,8%). Observe que dexibuprofeno e piroxicam não foram usados após 2012 e cetoprofeno desde 2014. No fim do período do estudo, os AINEs representavam até 37,8% do consumo total de analgésicos.

Tabela 1 Consumo de analgésicos durante 2011–2015

Grupo analgésico	2011	2012	2013	2014	2015
Total de AINEs (M01A) (DDD 100 leitos-dia)	87,7 (46,6%)	76,8 (42,9%)	68,7 (41,1%)	63,4 (38,8%)	62,9 (37,8%)
Dexcetoprofeno	38,2	35,9	33,6	31,5	31,7
Ibuprofeno	36,8	32,1	27,3	24,4	23,9
Naproxeno	5,2	4,4	3,5	3,2	3,4
Diclofenaco	6,2	3,9	3,6	3,6	3,3
Cetorolaco	0,5	<0,1	0,2	0,2	0,2
Aceclofenaco	0,3	0,1	0,2	0,1	0,1
Indometacina	0,1	<0,1	0,1	0,1	0,1
Nabumetona	0,1	0,1	<0,1	0,1	0,1
Meloxicam	0,2	0,1	0,1	0,1	<0,1
Etoricoxibe	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Celecoxibe	<0,1	0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Cetoprofeno	<0,1	<0,1	<0,1	–	–
Dexibuprofeno	<0,1	–	<0,1	–	–
Piroxicam	<0,1	–	–	–	–
Total de analgésicos opioides (N02A)	22,3 (11,8%)	24,6 (13,7%)	24,8 (14,8%)	26,1 (16,0%)	26,5 (16,0%)
Fentanil	8,1	9,0	10,7	11,7	12,1
Morfina	8,6	9,5	8,7	9,2	8,3
Tramadol	2,7	3,0	2,6	2,7	3,0
Oxicodona	1,7	1,8	1,6	1,2	1,8
Petidina	0,9	0,9	0,8	0,8	0,8
Buprenorfina	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4
Tapentadol	–	–	<0,1	<0,1	0,1
Total de outros analgésicos e antipiréticos (N02B)	78,1 (41,6%)	77,8 (43,4%)	73,8 (44,1%)	73,7 (45,2%)	76,8 (46,2%)
Acetaminofeno	59,2	55,8	54,0	52,6	53,2
Metamizol	17,6	20,8	19,0	20,4	23,0
Ácido acetilsalicílico	1,1	0,9	0,6	0,6	0,5
Clonixinato de lisina	0,3	0,3	0,2	0,1	0,1
Total do grupo analgésico	188,1	179,2	167,3	163,2	166,2

Nota: Valores expressos em DDD/100 leitos-dia (%).

–, sem consumo.

**Figura 1** Consumo de analgésicos de 2011 a 2015.

De 2011 a 2015, o grupo de outros analgésicos e antipiréticos (N02B) apresentou uma redução geral de 0,8% no consumo (de 78,1 para 76,8 DDD/100 leitos-dia em 2015), representou 46,2% do consumo total de analgésicos em

2015. Embora o consumo de acetaminofeno tenha diminuído de 2011 para 2015, esse medicamento foi considerado o mais consumido desse grupo ATC (69,3%) e representou até 32,0% do consumo total de analgésicos em 2015 (53,2 DDD/

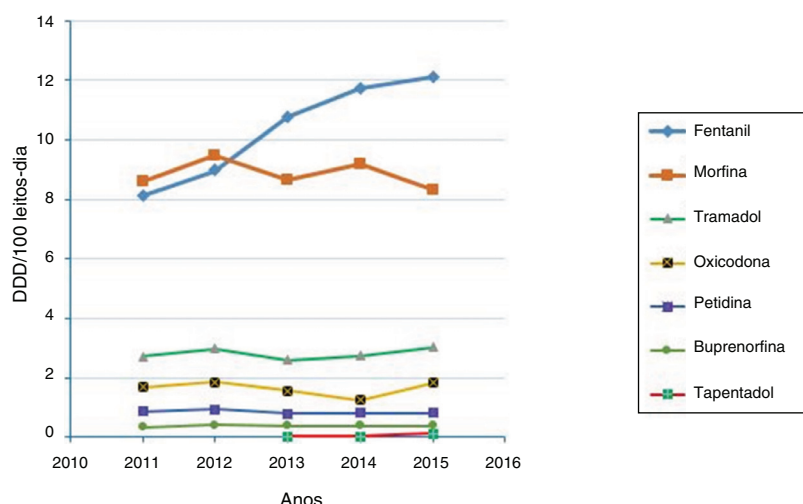


Figura 2 Consumo de analgésicos opioides de 2011 a 2015. Consumo total e custo dos analgésicos analisados.

Tabela 2 Custo dos medicamentos analgésicos durante 2011–2015 (€)

Grupo analgésico	2011	2012	2013	2014	2015
Outros analgésicos e antipiréticos (N02B) (%)	347.902€ (59,4%)	254.639€ (55,4%)	213.079€ (54,2%)	216.945€ (66,5%)	203.793€ (62,4%)
Analgésicos opioides (N02A) (%)	78.695€ (13,4%)	74.566€ (16,2%)	65.425€ (16,7%)	68.502€ (21,0%)	84.545€ (25,9%)
AINEs (M01A) (%)	159.363€ (27,2%)	130.538€ (28,4%)	114.298€ (29,1%)	40.604€ (12,5%)	38.179€ (11,7%)
Total	585.960€	459.743€	392.802€	326.051€	326.517€

100 leitos-dia). Ao contrário, o metamizol, o segundo fármaco mais consumido desse grupo, exibiu um aumento contínuo no consumo (+ 31,1%). Esses dois medicamentos representaram 99,3% do consumo total de analgésicos e antipiréticos em 2015. O consumo de ácido acetilsalicílico e clonixinato de lisina mostrou uma redução contínua.

Custo

O custo total dos analgésicos diminuiu de 585.960 € em 2011 para 326.517 € em 2015 (–44,3%). Em 2015, a distribuição dos custos com analgésicos foi a seguinte: outros grupos de analgésicos e antipiréticos (62,4%), analgésicos opioides (25,9%) e AINEs (11,7%). Os dados dos custos são apresentados na [tabela 2](#). Em relação ao custo de cada grupo, o acetaminofeno representou 55,4% do custo total em 2015, contabilizou 180.926 €. O custo total dos opioides aumentou de 78.695 € em 2011 para 84.545 € em 2015 (+ 25,9%). O custo de fentanil (10,3% do custo analgésico total), morfina (6,7%) e oxycodona (5,1%) representou 85,3% do custo total de opioides em nosso hospital em 2015. Em relação aos AINEs, o dextetoprofeno (9,6% do custo analgésico total) e o ibuprofeno (0,9%) representaram 90,3% do custo total dos AINEs em nossa instituição em 2015.

Discussão

Uma tendência crescente no consumo de opioides foi observada durante o período do estudo, enquanto o consumo de AINEs diminuiu significativamente.

Essa tendência crescente no consumo de opioides está de acordo com o padrão de consumo de opioides na Espanha^{13,14} e é considerada um indicador de qualidade da assistência médica no progresso do alívio da dor pela OMS. Todos os profissionais de saúde devem trabalhar juntos para avaliar e tratar a dor adequadamente e estabelecer estratégias para garantir que os pacientes não sejam subtratados ou, ao contrário, sobretratados. Desde a criação do Comitê de Controle da Dor, em 2012, uma equipe multidisciplinar trabalhou para melhorar o tratamento analgésico em nosso hospital. A tendência crescente do consumo de opioides pode ser o resultado de atividades educativas, pesquisas e protocolos feitos em nosso hospital. Esses esforços tiveram um impacto positivo em nossa prática clínica.

A eficácia dos opioides fortes no alívio da dor é reconhecida, mas há preocupações sobre dependência física, tolerância e adicção^{15,16}. Seria interessante conhecer a idade e o sexo dos pacientes para identificar possíveis desvios relacionados aos efeitos colaterais dos opioides, por exemplo, prescrição de opioides para adultos jovens. Nesse tipo de pacientes, a exposição aos opioides é preocupante, devido aos efeitos associados ao consumo no longo prazo.

O fentanil mostrou um padrão crescente de consumo e custo nos últimos cinco anos. Desde 2012, fentanil tem sido o opioide mais prescrito. Essa tendência foi similarmente observada por Garcia del Pozo et al. ao estudarem o consumo de analgésicos opioides na Espanha.¹³ Esse aumento pode ser influenciado pelo grande número das novas apresentações

vendidas na Espanha: comprimidos sublinguais, comprimidos bucais e medicamentos inalantes.¹⁴

A redução acentuada no consumo de AINEs poderia ser explicada por restrições na prescrição de diclofenaco e medicamentos seletivos da COX-2, devido ao aumento do risco de ataque cardíaco e acidente vascular cerebral.¹⁷⁻¹⁹ Além disso, outros eventos adversos dos AINEs, como insuficiência renal aguda associada ao ceterolaco parenteral, foram relatados.^{17,20} Pode-se admitir que o consumo de opioides tenha substituído o consumo de AINEs devido a essas preocupações de segurança.

Durante o período de cinco anos, o consumo total de analgésicos diminuiu e, conseqüentemente, o custo total. Além disso, os descontos negociados com os fornecedores têm um impacto econômico significativo, por exemplo, na redução do preço do paracetamol. Esse medicamento teve o maior consumo e o maior custo total durante o período do estudo, com um ligeiro declínio no consumo da DDD e uma grande redução no custo. Em nossos protocolos de tratamento da dor, o acetaminofeno representa o tratamento de primeira linha para dor aguda de leve a moderada, pois geralmente é bem tolerado, tem poucas interações e um perfil de segurança favorável.^{21,22}

A análise do consumo de analgésicos permite monitorar o uso de analgésicos na prática clínica e detectar possíveis desvios. Comparações hospitalares do consumo atual de analgésicos seriam vantajosas, mas são escassas e antigas,^{23,24} não permitem chegar a firmes conclusões. No entanto, esses artigos mostram que o consumo de opioides é insuficiente e que uma melhoria no alívio da dor é necessária.

O método usado para calcular o consumo de medicamentos (DDD) é uma limitação do estudo, pois é apenas uma abordagem de uso real (por exemplo, insuficiência renal). Presumimos que a medicação dispensada, contabilizada como DDD por 100 internações-dia, foi realmente administrada ao paciente, o que não é real em alguns casos. Além disso, a DDD não é aplicável em pacientes pediátricos internados, os quais foram excluídos do estudo. Outra limitação é que a eficácia não foi avaliada neste estudo. Novos estudos são necessários para determinar se o consumo atual de analgésicos em hospitais espanhóis corresponde às necessidades reais do paciente, inclusive pediátricos.

Conclusão

O consumo de opioides mostrou uma tendência crescente no hospital de ensino terciário durante o período de cinco anos, o fentanil substituiu a morfina como o opioide mais usado. Em geral, a diminuição no uso de analgésicos deveu-se à tendência decrescente do consumo de AINEs.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Loeser JD1, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain*. 2008;137:473-7.
- Wells N, Pasero C, McCaffery M. Improving the quality of care through pain assessment and management. In: Hughes RG, editor. *Source patient safety and quality: an evidence-based handbook for nurses*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008. Chapter 17.
- Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1986;3 Suppl.:S1-226.
- Zin CS, Chen LC, Knaggs RD. Changes in trends and pattern of strong opioid prescribing in primary care. *Eur J Pain*. 2014;18:1343-51.
- Werber A, Marschall U, L'hoest H, et al. Opioid therapy in the treatment of chronic pain conditions in Germany. *Pain Phys*. 2015;18:E323-31.
- Molloy AR, Nicholas MK, Cousins MJ. Role of opioids in chronic non-cancer pain. *Med J Aust*. 1997;167:9-10.
- World Health Organization (WHO). *Cancer pain relief*. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1986.
- World Health Organization (WHO). *Narcotic and psychotropic drugs: achieving balance in national opioids control policy. Guidelines for assessment*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
- Acute pain management: operative or medical procedures and trauma, Part 2. Agency for Health Care Policy and Research. *Clin Pharm*. 1992;11:391-414.
- Gordon DB, Dahl JL, Miaskowski C, et al. American pain society recommendations for improving the quality of acute and cancer pain management: American Pain Society Quality of Care Task Force. *Arch Intern Med*. 2005;165:1574-80.
- World Health Organization (WHO). World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [Online]. Disponível: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considerations/. [acesso 15/05/2017].
- Spanish government, "Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.", BOE-A-2012-5403, 2012. [Online]. Disponível: <https://www.boe.es/diario.boe/txt.php?id=BOE-A-2012-5403>. [acesso 20/05/2017].
- Garcia del Pozo J, Carvajal A, Viloria JM, et al. Trends in the consumption of opioid analgesics in Spain Higher increases as fentanyl replaces morphine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:411-5.
- Spanish Agency of Medicinal Products and Medical Devices (AEMPS). Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. U/OPI/V1/13022017; 2017 [Online]. Disponível: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf> [acesso 17/06/2017].
- Rolland B, Bouhassira D, Authier N, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription: prévention, repérage et prise en charge. *La Rev Médec Intern*. 2017;38:539-46.
- Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain – United States, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65:1-49.
- Spanish Agency of Medicinal Products and Medical Devices (AEMPS). Utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España, 1992-2006; 2008 [Online]. Disponível: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/AINE-92-06.pdf> [acesso 15/01/2017].
- Spanish Agency of Medicinal Products and Medical Devices (AEMPS). Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados, MUH(FV), 15/2012; 2012 [Online]. Disponível: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/>

- [medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_15-2012.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_15-2012.htm) [acesso 05/05/2017].
19. Spanish Agency of Medicinal Products and Medical Devices (AEMPS). Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso, MUH(FV), 16/2013; 2013 [Online]. Disponível: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_16-2013-diclofenaco.htm [acesso 01/05/2017].
 20. Spanish Agency of Medicinal Products and Medical Devices (AEMPS). Ketorolaco: cambio a medicamento de uso hospitalario, 2007/02; 2007 [Online]. Disponível: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/NI_2007-02ketorolaco.htm [acesso 01/05/2017].
 21. McNicol E, Strassels SA, Goudas L, et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD005180.
 22. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl. 7:vii139–54.
 23. Simó RM, Seijó F, Esteban MC, et al. Evolución de la utilización de analgésicos en un hospital general. Madrid, Spain, 1986.
 24. Salcedo PG, Ambrosio AH, Muñoz y Ramón JM. Estudio de utilización de analgésicos opiáceos en un hospital general universitario. *Rev Soc Esp Dolor.* 2009;16:373–80.