

**RESUMO COMENTADO:  
CODEÍNA X TRAMADOL  
RISCO DE INTERNAÇÃO  
HOSPITALAR POR HIPOGLICEMIA**

# RESUMO COMENTADO: CODEÍNA X TRAMADOL RISCO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR POR HIPOGLICEMIA

**Resumo objetivo baseado no artigo original:** *Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with noncancer pain*

**Autores:** Fournier JP, Azoulay L, Yin H, Montastruc JL, Suissa S.

**Fonte:** JAMA Intern Med. 2015;175(2):186-93.

## Introdução

O tramadol é um analgésico opioide de baixa potência e há relatos recentes e preocupantes a respeito de sua associação com maior risco de hipoglicemia. Os episódios de hipoglicemia induzidos pelo tramadol podem ocorrer logo após seu início e não existem fatores de risco conhecidos, como o diabetes *mellitus*, em mais de 40% dos relatos.

A hipoglicemia é um evento clínico grave que se associa com aumento da mortalidade em pacientes com diabetes. Ainda, a hipoglicemia importante e prolongada pode causar morte cerebral e arritmias cardíacas potencialmente fatais.

O tramadol pode induzir hipoglicemia por seus efeitos duplos sobre os receptores opioides  $\mu$  e por inibição da recaptção de serotonina e de noradrenalina.

O objetivo do presente estudo foi determinar se o tramadol está associado a maior risco de internação hospitalar por hipoglicemia em pacientes com dor não oncológica em comparação à codeína, que é outro opioide de baixa potência.

## Métodos

O estudo utilizou o banco de dados do *Hospital Episode Statistics (HES) do United Kingdom Clinical Practice Research Datalink (CPRD)* (Reino Unido). Esse banco de dados é regularmente auditado e validado, reunindo informações de 13 milhões de pacientes de mais de 680 centros médicos do Reino Unido.

Foram incluídos pacientes adultos tratados para dor não oncológica com formulações orais de tramadol ou codeína entre 1998 e 2012. Foram excluídos pacientes que fizeram uso de outros opioides, com diagnóstico de câncer ou com internação hospitalar prévia por hipoglicemia. Os pacientes foram seguidos até o desfecho de internação hospitalar por hipoglicemia, óbito por qualquer causa, final do registro ou do estudo.

Foi selecionado um grupo "controle" pareado por idade, gênero e duração de seguimento, a partir dos casos que tiveram internação hospitalar por hipoglicemia.

Os casos e os controles foram selecionados a partir de (1) uso de codeína – prescrição nos últimos 30 dias antes do evento de hipoglicemia e sem prescrição de codeína ou tramadol no último ano antes do evento; (2) uso de tramadol – prescrição nos últimos 30 dias antes do evento de hipoglicemia e sem prescrição de codeína ou tramadol no último ano antes do evento; (3) outros padrões e combinações. O grupo "tramadol" incluiu pacientes que haviam iniciado o uso nos 30 dias anteriores ao evento, assim como aqueles que o iniciaram nos mais de 30 dias depois. Isso foi realizado para avaliar se o risco variava conforme o momento de início do tratamento. Assim, em análise secundária, o tramadol foi classificado de acordo com o momento da primeira prescrição antes do evento ( $\leq 30$  dias e  $> 30$  dias).

As seguintes covariáveis pré-definidas foram consideradas: ano de entrada no estudo, índice de massa corpórea, uso excessivo de álcool, comorbidades (insuficiência renal crônica, doenças hepáticas, doenças pancreáticas, outras doenças endócrinas e procedimentos cirúrgicos que possam induzir síndrome de *dumping*) no último ano antes do evento de hipoglicemia, e utilização de fármacos (hipoglicemiantes orais e insulina, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, fluoroquinolonas, anticonvulsivantes, antidepressivos, antipsicóticos, ácido acetilsalicílico e outros opioides) nos últimos 90 dias antes do evento.

## Resultados

Um total de 334.034 pacientes preencheram os critérios de inclusão, incluindo 28.110 no grupo "tramadol" e 305.924 no grupo "codeína". Os indivíduos que usaram tramadol e codeína eram semelhantes em relação a gênero, comorbidades e uso de outros fármacos, incluindo hipoglicemiantes. Aqueles que usaram tramadol apresentaram maior proporção de indivíduos que foram submetidos à cirurgia nos últimos 90 dias.

Durante seguimento médio de cinco anos, correspondendo a 1.680.000 indivíduos-anos, houve 1.105 eventos de internação hospitalar por hipoglicemia (incidência bruta: 0,7 [intervalo de confiança [IC] 95%: 0,6-0,7] por 1.000 indivíduos-anos). Destes, 112 (10,1%) eventos foram fatais. Em comparação aos controles, os pacientes que apresentaram internação por hipoglicemia tinham menor proporção de tabagistas e maiores quantidades de indivíduos com obesidade, comorbidades e em uso de outros fármacos.

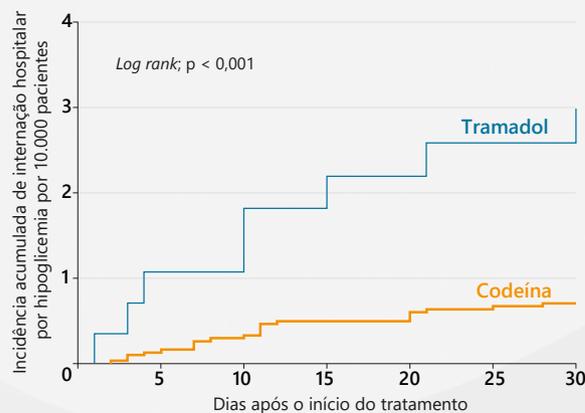
O tramadol se associou a risco 52% maior de internação hospitalar por hipoglicemia do que a codeína (*odds ratio* [OR] ajustada: 1,52 [IC 95%: 1,09-2,10]). Em análise secundária, observou-se que o risco foi maior nos pacientes que iniciaram o tratamento até 30 dias antes do evento de hipoglicemia (OR ajustada: 2,61 [1,61-4,23]), enquanto a OR foi quase nula nos usuários que iniciaram o tratamento pelo menos 30 dias depois do evento (OR ajustada: 1,17 [IC 95%: 0,78-1,75]).

A presença de hipoglicemiante ou insulina modificou a associação entre uso de tramadol e hipoglicemia. Especificamente, a OR foi maior em não usuários do que nos usuários de hipoglicemiantes/insulina (OR ajustada: 2,12 [IC 95%: 1,18-3,79] vs. 1,11 [IC 95%: 0,76-1,64]), respectivamente;  $p = 0,02$  para interação.

Ocorreram 507 casos que foram classificados em posição primária. A análise restrita a esses casos e seus controles resultou em *odds ratio* maior (OR ajustada: 2,15 [IC 95%: 1,33-3,48]).

A presença de internação hospitalar nos últimos 30 dias antes da internação por hipoglicemia não modificou estatisticamente a associação, embora a OR tenha sido maior nos pacientes sem hospitalização prévia (OR ajustada: 1,73 [IC 95%: 1,15-2,61] vs. hospitalização prévia: OR ajustada: 0,98 [IC 95%: 0,57-1,68];  $p = 0,19$  para interação). De forma semelhante, não houve diferenças estatísticas em face da realização de cirurgia nos últimos 90 dias antes do evento de hipoglicemia, embora a OR tenha sido maior naqueles sem procedimento cirúrgico (OR ajustada: 1,66 [IC 95%: 1,03-2,67] vs. com cirurgia prévia: OR ajustada: 1,11 [IC 95%: 0,71-1,73];  $p = 0,14$  para interação).

Em análise secundária, incluindo apenas pacientes que utilizaram tramadol ou codeína pela primeira vez, o tramadol se associou a maior risco cumulativo de internação hospitalar por hipoglicemia do que a codeína nos primeiros 30 dias após o início do tratamento (*log rank*  $p < 0,001$ ) (Figura 1). As incidências brutas para internação hospitalar por hipoglicemia foram de 3,0 (IC 95%: 1,3-6,0) por 10.000 indivíduos-meses no grupo "tramadol" e de 0,7 (IC 95%: 0,4-1,1) por 10.000 indivíduos-meses no grupo "codeína". O início do tramadol se associou a risco mais de três vezes maior de internação hospitalar por hipoglicemia do que o emprego de codeína (razão de risco: 3,6 [IC 95%: 1,56-8,34]) em análise ajustada para escore de propensão.



**Figura 1 (Adaptada).** Incidência acumulada de internação hospitalar por hipoglicemia nos primeiros 30 dias após o início do tratamento em pacientes tratados pela primeira vez com tramadol ou codeína.

Entre os 1.105 casos de hospitalizados por hipoglicemia durante o estudo, 176 receberam pelo menos uma prescrição antes do evento, sendo que 141 (80,1%) utilizaram o tramadol transitoriamente. Em geral, o uso transitório de tramadol se associou a um aumento do risco de internação hospitalar por hipoglicemia (risco da exposição vs. controles: 36,9% vs. 13,2%; OR: 3,80 [IC 95%: 2,64-5,47]). O uso transitório de tramadol também se relacionou a maior risco de hipoglicemia fatal (risco da exposição vs. controles: 43,8% vs. 9,7%; OR: 6,21 [IC 95%: 2,23-17,26]).

## Conclusão

O início de tratamento com tramadol se associa a risco duas vezes maior de internação hospitalar por hipoglicemia em comparação ao uso de codeína. Esses resultados foram consistentes nas análises secundárias, incluindo pacientes sem uso de hipoglicemiantes.