﻿The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review

(Swart, van der Zanden, Spies, de Rooij, & van Munster, 2017)

Swart, L. M., van der Zanden, V., Spies, P. E., de Rooij, S. E., & van Munster, B. C. (2017). The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review. *Drugs & Aging*, *34*(6), 437–443. https://doi.org/10.1007/s40266-017-0455-9

Objectivo

Há provas substanciais de que a utilização de opiáceos aumenta o risco de resultados adversos como o delírio, mas se este risco difere entre os vários opiáceos permanece controverso. Nesta revisão sistemática, avaliamos e discutimos possíveis diferenças no risco de delirium decorrentes do uso de vários tipos de opiáceos em pacientes mais idosos.

Métodos

Realizámos uma pesquisa no MEDLINE combinando termos de pesquisa sobre delírios e opiáceos. Foi utilizado um filtro de pesquisa específico para uso em medicina geriátrica. A qualidade foi avaliada de acordo com a avaliação de qualidade para estudos de coorte do Instituto Cochrane holandês.

Resultados

Foram incluídos seis estudos, todos realizados em departamentos cirúrgicos e todos observacionais. Nenhum estudo foi classificado como de alta qualidade, um foi classificado como de qualidade moderada, e cinco foram classificados como de baixa qualidade. Faltavam frequentemente informações sobre dose, via e tempo de administração do opiáceo. A dor e outros factores de risco importantes do delírio não eram muitas vezes tidos em conta. O uso de tramadol ou meperidina estava associado a um risco acrescido de delírio, enquanto que o uso de morfina, fentanil, oxicodona e codeína não era, quando comparado com a ausência de opiáceo. A meperidina estava também associada a um risco acrescido de delírio em comparação com outros opiáceos, enquanto que o tramadol não estava. O risco de delirium parecia ser menor com hidromorfina ou fentanil, em comparação com outros opiáceos. Os números utilizados para as comparações eram pequenos.

Conclusão

Alguns dados sugerem que a meperidina pode levar a um maior risco perioperatório de delírio; no entanto, faltam estudos de alta qualidade que comparem diferentes opiáceos. É necessária mais investigação comparativa.

Pontos-chave

Os opiáceos aumentam o risco de delírio em doentes idosos. Embora haja algumas indicações de que a meperidina e o tramadol aumentam o risco de delírio, não há dados convincentes de que o risco de delírio em pacientes idosos seja diferente para os vários tipos de opiáceos. A qualidade da investigação existente é limitada; é necessária mais investigação comparativa com documentação precisa sobre o tempo e a dose de opiáceos, medições diárias válidas para diagnosticar o delírio, e consideração de potenciais factores de confusão para o desenvolvimento do delírio.

1 Introdução

O delírio é um estado de confusão aguda e uma grave complicação neuropsiquiátrica. Ocorre especificamente entre doentes idosos vulneráveis hospitalizados que sofrem de factores de stress agudos, incluindo infecções, novos medicamentos, e/ou alterações ambientais [1]. Dez a trinta por cento dos pacientes admitidos no hospital desenvolvem delírios [2]. O delírio está associado a uma recuperação funcional deficiente [3] e leva a um aumento da morbilidade, mortalidade e custos de saúde [4, 5]. Além disso, esta condição também pode ser muito stressante para os familiares dos doentes. Foi demonstrado que os doentes com delírio têm, em média, 5,2 factores predisponentes e 3,0 factores precipitantes [6]. Vários estudos revelam medicação, especificamente opiáceos, como um fator precipitante [4, 7, 8]. Foi encontrada uma associação entre opiáceos e delírios em doentes admitidos numa unidade de cuidados intensivos [4] e com o uso de opiáceos em geral [8]. A dor é também um importante factor de itação precipitante para o delírio [9]. Como os opiáceos são frequentemente utilizados para o controlo da dor em doentes idosos, tanto o sobre como o subtratamento podem iniciar o delírio. A etiologia do delírio é geralmente multifactorial e não completamente compreendida. Assume-se que a inflamação desempenha um papel importante na fisiopatologia do delírio [10]. Pensa-se que o delírio induzido por drogas é o resultado da sobreactividade do sistema dopaminérgico e da subactividade do sistema colinérgico [10]. Em particular, os fármacos com propriedades anticolinérgicas mais elevadas aumentam o risco de delírio [11]. Além disso, condições tais como insuficiência renal e inflamação podem influenciar o metabolismo e a eliminação de fármacos. O risco de delírio pode diferir entre os vários opiáceos em resultado das suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas específicas. Por exemplo, tanto o meper-idina como o tramadol têm metabolitos com elevadas propriedades anticolina-estérgicas [12-14], enquanto que os metabolitos de 3 glucuronídeos tanto da morfina como do hidromorfone foram implicados na neuroexcitação [15]. O risco de delírio pode assim ser influenciado pela escolha do tipo de opiáceo. Para estabelecer se o risco de delírio difere entre os vários opiáceos, procedemos a uma revisão sistemática.

4 Discussão

Nesta revisão sistemática, o nosso objectivo era investigar a diferença entre o risco de delírio e a utilização de vários tipos de opiáceos na população idosa. Encontrámos seis estudos que preenchiam os nossos critérios de inclusão e exclusão. Parece haver um risco acrescido de delírio devido ao uso de meperidina [7, 9, 23]. Este risco é confirmado por uma revisão sistemática anterior sobre o papel da analgesia pós-operatória no delírio e declínio cognitivo que incluiu três estudos sobrepostos [12]. Um risco acrescido de delírio devido à utilização de tramadol só foi demonstrado num estudo de baixa qualidade [20]; contudo, vários relatórios de casos apoiam este risco acrescido [24]. Apesar da relativa contra-indicação para a utilização de tramadol em pacientes mais velhos, com base nesta informação, o tramadol ainda é prescrito frequentemente nos Países Baixos: existem 385.043 utilizadores de opiáceos com mais de 65 anos, dos quais 232.066 utilizam tramadol ou uma combinação de tramadol e paracetamol (60%) [25]. Esta análise também sugere um efeito protector do hidromorfina e do fentanil no delírio. Nenhum dos estudos incluídos foram ensaios clínicos aleatórios e nenhum foi classificado como de alta qualidade. Considerando a baixa qualidade e a pequena população dos estudos que relatam estes efeitos, todos os resultados acima referidos devem ser interpretados com cautela. A baixa qualidade de cinco dos seis estudos causou várias limitações na interpretação dos resultados. Houve uma grande diferença entre o tamanho da amostra e o número de pacientes incluídos, o que levou a um elevado risco de viés de selecção. As pequenas amostras de estudo aumentam o risco de resultados fortuitos, especialmente nos estudos em que foram estudados vários opiáceos ou vários medicamentos. Em seguida, a definição de delírio, deficiência cognitiva e co-morbidade variou para os diferentes estudos, o que torna as comparações entre os estudos quase impossíveis. Faltavam frequentemente pormenores sobre o uso de opiáceos, incluindo a via de administração, a dose, e o calendário. Foi demonstrado que estes são detalhes importantes quando se estuda o efeito dos opiáceos no delírio e estes têm de ser documentados com precisão para uma boa comparação entre os estudos [26-28]. Além disso, os estudos foram todos de natureza observacional e vários factores de confusão não foram tidos em conta, incluindo o nível de dor, a deficiência cognitiva, e as co-morbilidades dos pacientes incluídos [9, 28, 29]. A dor em repouso pré-operatório e o aumento do nível de dor no primeiro dia após a cirurgia são ambos factores de risco significativos para o delírio pós-operatório [28]. A dor neuropática pode activar células de microglia e assim levar a um estado inflamatório que está associado ao delírio [30]. Consequentemente, o delírio como resultado da dor, e não como resultado do uso de opiáceos, pode desempenhar um papel importante nos estudos incluídos. Um ponto forte do nosso estudo é a nossa pesquisa abrangente, reforçada por um filtro de pesquisa específico para utilização em medicina geriátrica [18]. Limitámos a nossa inclusão à investigação comparativa. Se tivéssemos incluído relatórios de casos, poderíamos ter encontrado mais indicações de tramadol ou outros opiáceos como factores precipitantes para o delírio.

5 Conclusão

Não há dados convincentes de que o risco de delírio em doentes idosos dependa do tipo de opiáceo. Os estudos realizados até à data foram todos observacionais e de baixa a moderada qualidade. Há algumas indicações de que a meperidina aumenta o risco de delírio em doentes idosos. É necessária mais investigação comparativa com documentação precisa do tempo e da dose de opiáceos, medições diárias válidas para diagnosticar o delírio, e considerar uma série de potenciais factores de confusão para o desenvolvimento do delírio.